

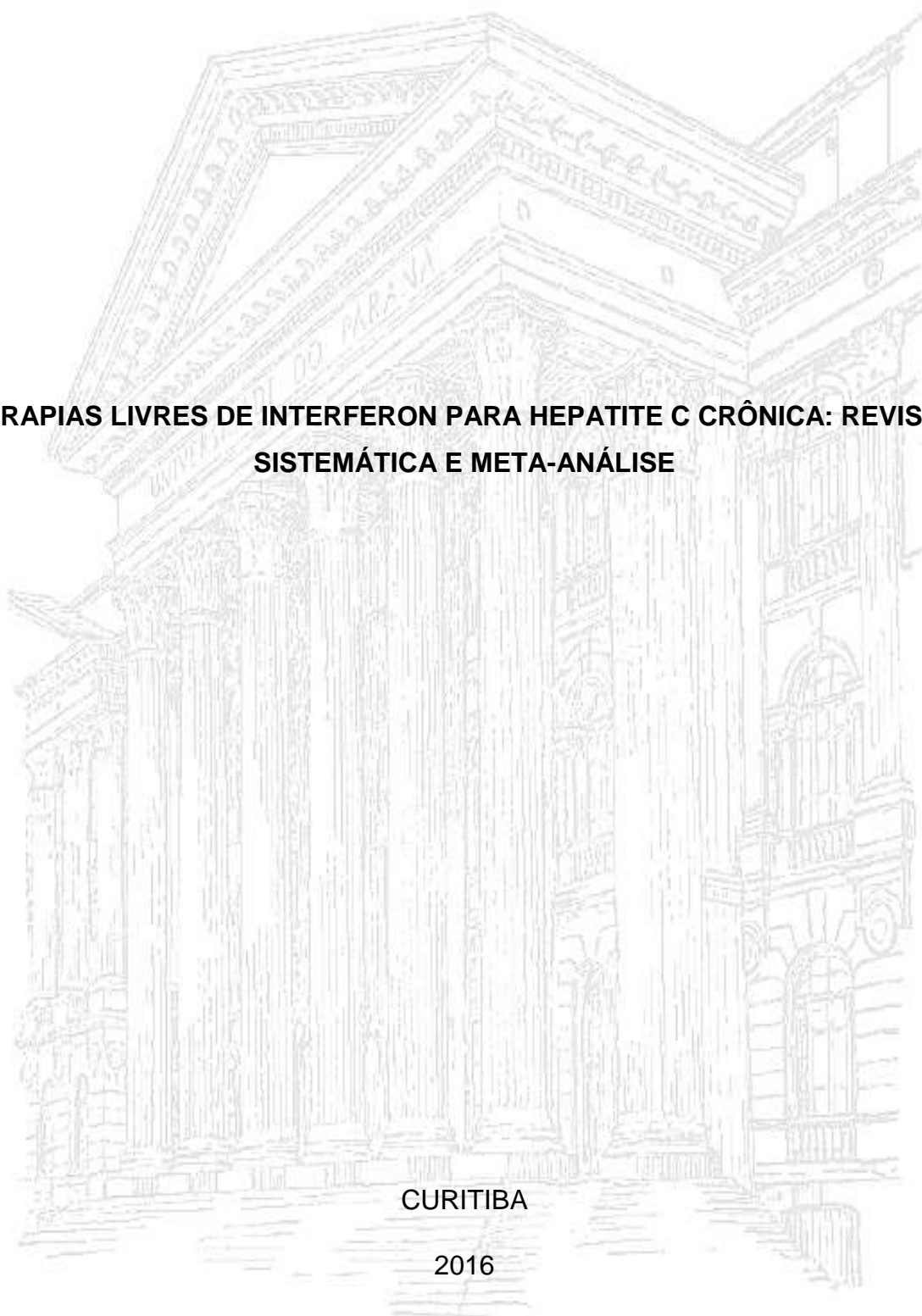
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VINICIUS LINS FERREIRA

**TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON PARA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

CURITIBA

2016



VINICIUS LINS FERREIRA

**TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON PARA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2016

Ferreira, Vinicius Lins

Terapias livres de interferon para hepatite C crônica: revisão sistemática e meta-análise / Vinicius Lins Ferreira – Curitiba, 2016.
119 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Hepatite C. 2. Interferon. 3. Revisão sistemática. 4. Meta-análise I. Ferreira, Vinicius Lins. II. Pontarolo, Roberto. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
<http://www.farmaceuticas.ufpr.br>

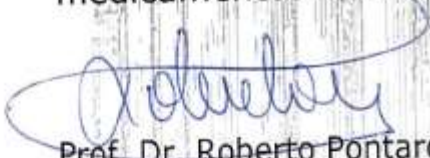


TERMO DE APROVAÇÃO

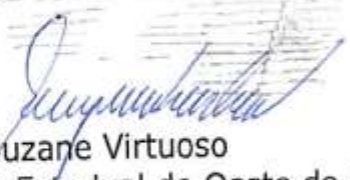
VINICIUS LINS FERREIRA

Título: "TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON PARA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE"

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.


Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Orientador


Dr. Inajara Rotta
Universidade Federal do Paraná


Profa. Dra. Suzane Virtuoso
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Curitiba, 15 de dezembro de 2016.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por todas as graças e bênçãos concedidas durante toda a minha vida. Também por ter me dado forças para superar todas barreiras e dificuldades.

Agradeço aos meus amados pais, Maria Celia Lins e José Ferreira da Silva, pelo apoio, incentivo e por toda dedicação. E aos meus irmãos Felipe e Larissa.

Ao incentivo dos professores que se preocuparam com o nosso aprendizado, em especial a meu orientador Roberto Pontarolo por todos conselhos, suporte e paciência.

Aos meus amigos de laboratório, por toda parceria, ensinamento e amizade, em especial a Nayara, Fernanda e Helena que contribuíram ativamente para construção desse estudo.

Aos meus amigos “Underground”, Vanessa, Yohanna, Melissa, Priscila, Logan, Japa, Allan, Cibéli, por todo companheirismo e por terem facilitado a minha inserção e adaptação nessa etapa de minha vida.

A todos meus amigos que passaram na minha vida, em especial Vitor, Raissa, Gustavo, Alanna e Raphael, por todos anos na graduação e amizade até hoje.

E aos demais amigos e familiares, agradeço à torcida que, de alguma forma, me ajudou a chegar até aqui.

“A adversidade desperta em nós
capacidades que, em circunstâncias
favoráveis, teriam ficado adormecidas”.

Horácio

RESUMO

A hepatite C é um problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas em todo o mundo. Por muitos anos, o tratamento farmacológico utilizado para essa doença teve como base o uso de interferon, o qual pode ser problemático devido à maior frequência de eventos adversos, contraindicações e índices de eficácia moderados. A introdução de novas terapias livres de interferon demonstram melhores resultados de eficácia e segurança. Assim, esse estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de novos tratamentos para hepatite C livres de interferon por meio de uma revisão sistemática e de meta-análises. Para alcance desse objetivo, foram utilizadas as recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e meta-análises. O estudo foi construído com base no acrônimo PICOS (população, intervenção, controle e desfechos – *outcomes*, desenho do estudo – *study design*), o qual serviu de auxílio em todas as etapas do processo. A busca foi realizada nas bases de dados Cochrane, MEDLINE (Pubmed), Scopus, Scielo, Web of Science e International Pharmaceutical Abstracts. Após a fase de triagem por meio de leitura de 1374 títulos e resumos, 170 artigos foram lidos na íntegra. Foi possível a partir disso, a análise dos resultados em capítulos. No Capítulo 02 foi avaliada a segurança e eficácia das terapias livres de interferon para hepatite C crônica por meio de meta-análises de múltiplos tratamentos, onde foram avaliados os desfechos de qualquer evento adverso, evento adverso sério e outros de eficácia. Foram observadas algumas diferenças estatisticamente significativas na meta-análise de qualquer evento adverso, porém não houve diferença na meta-análise de eventos adversos sérios. Elbasvir em combinação com grazoprevir, com ou sem ribavirina, apresentou melhor perfil de segurança na primeira meta-análise e pode ser uma boa opção de terapia para tratar hepatite C crônica. Por falta de dados, não foi possível a realização de meta-análises de múltiplos tratamentos com desfechos de eficácia. O Capítulo 03 avaliou detalhadamente a eficácia e segurança de sofosbuvir associado a ledipasvir com e sem ribavirina por meio de meta-análises de comparação direta, para avaliar o quanto se faz necessário a ribavirina. Os resultados mostraram que adicionar ribavirina a pacientes virgens de tratamento, com ou sem cirrose, e pacientes não cirróticos previamente tratados não promovem benefícios adicionais. Quando se trata de pacientes cirróticos previamente tratados as informações

permanecem insuficientes e futuros ensaios clínicos devem observar melhor esse subgrupo de pacientes.

Palavras-chave: Hepatite C. Revisão sistemática. Meta-análise. Livres de interferon.

ABSTRACT

Hepatitis C is a worldwide health problem that reaches millions of people around the world. For many years, hepatitis C treatment was based on the use of interferon molecules, which was associated too many side effects, contraindications and moderate rates of effectiveness. Interferon-free therapies for hepatitis C virus had been developed to provide more effective, tolerable and safer therapeutic strategies. The aim of this study was to evaluate efficacy and safety of interferon-free therapies for hepatitis C through a systematic review and meta-analyses. This study was performed according to Cochrane recommendations and built on PICOS acronym (population, intervention, control, outcomes and study design). Search was conducted in PubMed/Medline, Scopus, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts, and Web of Science electronic databases. A total of 1374 potential studies were retrieved in the electronic searches and were screened by title and abstract and 170 studies for full-text analyses. After this, the analyses were conducted in different chapters. Chapter 02 evaluated the safety and efficacy of interferon-free therapies using mixed treatment comparisons, so that any adverse events, serious adverse events and other efficacy outcomes were analyzed. Small differences were observed in any adverse events analysis, but not in serious adverse events meta-analysis. Elbasvir used with grazoprevir, with or without RBV, showed a better safety profile in any adverse events meta-analysis, and may be a good option for treating hepatitis C. It was not possible to conduct mixed treatment comparisons meta-analysis for efficacy outcomes motivated by the lack of data. Chapter 03 evaluated efficacy and safety of sofosbuvir combined with ledipasvir with ribavirin versus same therapy but without ribavirin through pairwise meta-analyses. Adding ribavirin to this therapy for treatment naïve patients with or without cirrhosis, and non-cirrhotic treatment experienced patients, seems not to promote significant additional benefits. Furthermore, information is still insufficient when it comes to cirrhotic treatment experienced patients and future studies should better investigated this subgroup of patients.

Key-words: Hepatitis C. Systematic review. Meta-analysis. Interferon-free.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	O VÍRUS DA HEPATITE C	21
FIGURA 2 -	DIAGRAMA DO VÍRUS DA HEPATITE C E AS PROTEÍNAS VIRAIS.....	21
FIGURA 3 -	DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS GENÓTIPOS MAIS COMUNS EM CADA PAÍS	22
FIGURA 4 -	PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C EM TODO O MUNDO ..	23
FIGURA 5 -	HISTÓRICO NATURAL DO VÍRUS DA HEPATITE C.....	25
FIGURA 6 -	DAA DE SEGUNDA GERAÇÃO E RESPECTIVOS LOCAIS DE AÇÃO.....	36
FIGURA 7 -	HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA.....	45
FIGURA 8 -	FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS	62
FIGURA 9 -	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA QUANTIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS POR CONTINENTE.....	68
FIGURA 10-	REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS ENTRE AS TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON	69
FIGURA 11-	ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA BASEADO NOS RESULTADOS DA MTC QEA	70
FIGURA 12-	ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA BASEADO NOS RESULTADOS DA MTC EAS	73
FIGURA 13-	TAXA DE RVS12 POR TERAPIA E AVALIAÇÃO TOTAL	77
FIGURA 14-	AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE	79
FIGURA 15-	AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	80
FIGURA 16-	GRÁFICO DE FLORESTA PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA RVS12 COMPARANDO AS TERAPIAS SOF + LED VERSUS SOF + LED + RBV	91

FIGURA 17-	SEGURANÇA DAS TERAPIAS SOF + LED VERSUS SOF + LED + RBV	93
FIGURA 18-	META-ANÁLISES DE SUBGRUPO DE PACIENTES CIRRÓTICOS PARA O DESFECHO DE EFICACÁCIA RVS12	95
FIGURA 19-	AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE	96

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	DADOS BASAIS DOS PACIENTES REFERENTE AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	64
TABELA 2 -	RANKING PARA O DESFECHO QEA	71
TABELA 3 -	RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE QEA	71
TABELA 4-	RESULTADOS DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	74
TABELA 5 -	ESCALA DE JADAD PONTUAÇÃO	78
TABELA 6 -	META-ANÁLISES DE SOF + LED VERSUS SOF + LED + RBV PARA DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	92

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE PrOD	33
QUADRO 2 -	RECOMENDAÇÕES DA AASLD PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA	37
QUADRO 3 -	RECOMENDAÇÕES DA EASL PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA	41
QUADRO 4 -	RECOMENDAÇÕES DO PCDT PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASLD - *American Association for the Study of Liver Diseases*

ASU - asunaprevir

BOC - boceprevir

CI - *confidence interval* ou intervalo de confiança

CrI - *credible interval* ou intervalo de credibilidade

DAA - *Direct Acting Antivirals* ou antivirais de ação direta

DAC - daclatasvir

EA - eventos adversos

EAS - eventos adversos sérios

EASL - *European Association for the Study of the Liver*

ECR - ensaios clínicos randomizados

ELB - elbasvir

GRA - grazoprevir

I² - índice de consistência

IFN - interferon

IFN-free - *interferon-free* ou livre de interferon

LED - ledipasvir

MBE - Medicina baseada em evidências

MTC - *mixed treatment comparison* ou meta-análise de múltiplos tratamentos

mg - miligramas

NAT - Teste de ácido nucleico

OD - *odds ratio* ou razões de chances

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PEG-IFN - peginterferon

PLA - placebo

PR - peginterferon + ribavirina

PrOD - paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir

QEA - quaisquer eventos adversos

RBV - ribavirina

RR - *risk ratio* ou risco relativo

RVS - resposta virológica sustentada

RVR - resposta virológica rápida

SOF - sofosbuvir

SMV - simeprevir

TVR – telaprevir

VEL - velpatasvir

VHC - vírus da hepatite C

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01: REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1 INTRODUÇÃO.....	18
1.2 REVISÃO DA LITERATURA	19
1.2.1 Hepatites Virais	19
1.2.2 Hepatite C	20
1.2.2.1 O vírus da hepatite C, epidemiologia e vias de transmissão	20
1.2.2.2 Diagnóstico da hepatite C	24
1.2.2.3 Hepatite C aguda e crônica	25
1.2.2.4 Desfechos de eficácia e segurança.....	26
1.2.2.5 Tratamento para hepatite C aguda	27
1.2.2.6 Tratamento da hepatite C crônica com terapias baseadas no uso de interferon	27
1.2.2.7 Tratamento da hepatite C crônica com terapias livres de interferon	30
1.2.2.8 DAA de segunda geração	33
1.2.3 Protocolos e Diretrizes Clínicas para tratamento da hepatite C crônica	36
1.2.3.1 Protocolos americano e europeu	36
1.2.3.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Co-infecções no Brasil	43
1.2.4 Medicina baseada em evidências	44
1.2.4.1 Revisão sistemática e meta-análises	45
REFERÊNCIAS	48
CAPÍTULO 2: SEGURANÇA E EFICÁCIA DAS TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON PARA HEPATITE C CRÔNICA - META-ANÁLISES DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS.....	54
2.1 INTRODUÇÃO.....	55
2.2 OBJETIVOS.....	56
2.2.1 Objetivo geral.....	56
2.2.2 Objetivos específicos.....	56
2.3 MÉTODOS.....	56
2.3.1 Critérios de inclusão	56

2.3.2 Critérios de exclusão	57
2.3.3 Estratégia de busca	58
2.3.4 Seleção dos estudos	58
2.3.5 Síntese dos dados e meta-análise	59
2.3.6 Avaliação metodológica e risco de viés dos estudos.....	59
2.3.7 Meta-análises de múltiplos tratamentos	61
2.4 RESULTADOS	61
2.4.1 Resultados da revisão sistemática e características dos estudos incluídos	62
2.4.2 Meta-análises de múltiplos tratamentos: qualquer evento adverso	68
2.4.3 Meta-análises de múltiplos tratamentos: eventos adversos sérios	72
2.4.4 Meta-análises de múltiplos tratamentos: desfechos de eficácia	74
2.4.5 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad	78
2.4.6 Avaliação do risco de viés da Cochrane	78
2.5 DISCUSSÃO	81
2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
REFERÊNCIAS	83
CAPÍTULO 3: SOFOSBUVIR ASSOCIADO A LEDIPASVIR COM OU SEM RIBAVIRINA PARA PACIENTES COM GENÓTIPO 1 DE HEPATITE C CRÔNICA - META-ANÁLISE.....	86
3.1 INTRODUÇÃO	87
3.2 OBJETIVOS	88
3.2.1 Objetivo Geral	88
3.2.2 Objetivos específicos	88
3.3 MÉTODOS.....	88
3.3.1 Revisão sistemática e critérios de inclusão	88
3.3.2 Síntese dos dados e avaliação da qualidade metodológica	89
3.3.3 Meta-análises de comparação direta	89
3.4 RESULTADOS	90

3.4.1 Resultados da revisão sistemática e características dos estudos incluídos	90
3.4.2 Eficácia e segurança de SOF + LED versus SOF + LED + RBV	91
3.4.3 Análise por subgrupo	94
3.4.4 Avaliação da qualidade metodológica	96
3.5 DISCUSSÃO	96
3.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
REFERÊNCIAS	100
APÊNDICES	102

CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas em todo o mundo. São um conjunto de doenças causadas por diferentes agente etiológicos que possuem semelhança por atingirem o tecido hepático, apesar disso apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais muito distintas (BRASIL, 2005).

Mais especificamente, a hepatite C atinge cerca de 3% da população mundial, representando assim um relevante problema de saúde. Apesar disso, ao longo dos anos, o conhecimento científico ligado ao tratamento dos pacientes infectados com o vírus da hepatite C (VHC) avançou consideravelmente (EASL, 2011).

É importante que o VHC seja detectado precocemente para redução da progressão do vírus para forma crônica e/ou maiores agravos como câncer e cirrose hepática. Por outro lado, em muitos casos, a hepatite C se desenvolve de forma assintomática, o que dificulta o diagnóstico e controle da doença (WHO, 2014).

Por muitos anos, o tratamento farmacológico mais utilizado para a hepatite C foi baseado na combinação de interferon (IFN) e ribavirina (RBV) (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

No entanto, o regime de tratamento à base de IFN pode ser problemático para pacientes com ou sem cirrose hepática devido a maior frequência de efeitos adversos, contraindicações e da inconveniência de injeções semanais (SULKOWSKI *et al.*, 2011). Outros fármacos, boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), que também são empregados no manejo da doença, podem da mesma forma causar eventos adversos (EA). Aliado a isso, outros fatores como interações medicamentosas e a elevada carga de comprimidos podem favorecer a descontinuação do tratamento (MAASOUMY *et al.*, 2013).

Além do problema de perfil de segurança encontrado nessas terapias que tem como base o uso do IFN, a efetividade pode ser limitada já que em muitos casos esses medicamentos não são suficientes para controle do vírus, principalmente em pacientes em estado clínico mais grave. Como resultado, muitos infectados são incapazes de receber esses medicamentos ou não alcançam resultados terapêuticos satisfatórios (WHO, 2014).

Assim, o surgimento de novas drogas como sofosbuvir (SOF) e daclatasvir (DAC) associados a um regime medicamentoso livre de interferon podem representar

uma solução para essa problemática. Alguns estudos (LAWITZ *et al.*, 2014; MOLINA *et al.*, 2015; PEARLMAN; EHLEBEN; PERRY, 2015) apontam que esses novos fármacos podem ser mais seguros e eficazes do que as antigas terapias baseadas no uso de IFN.

A introdução de novas terapias livres de IFN tem crescido consideravelmente no tratamento da hepatite C. Esses medicamentos podem ser combinados, com ou sem o uso de RBV, e demonstram altos índices de eficácia, baixos índices de descontinuação do tratamento e menor quantidade de EA (ZEUZEM *et al.*, 2015).

Ademais, o desenvolvimento dessas terapias pode ter um papel importante na ampliação do acesso aos medicamentos por parte dos pacientes, os quais podem alcançar uma melhor resposta terapêutica (AGHEMO; COLOMBO, 2011).

Nesse contexto, a literatura científica carece de informações concisas e relevantes sobre essas terapias, que sejam capazes de embasar apropriadamente tomadas de decisão em saúde. Assim, a elaboração de uma revisão sistemática associada à meta-análises é importante para aumentar as evidências em saúde e perfazer algumas lacunas para a prática clínica.

A presente dissertação teve como principal objetivo avaliar os antivirais de ação direta de segunda geração para tratamento da hepatite C crônica em termos de eficácia e segurança.

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 Hepatites virais

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública no Brasil e em todo o mundo. Estima-se que bilhões de pessoas já tiveram algum tipo de contato com algum dos tipos dos vírus, cujas prevalências variam de acordo com a região (BRASIL, 2009).

As hepatites representam um grupo de doenças que são causadas por diferentes agentes virais, os quais possuem tropismo pelo tecido hepático, localizado no fígado. De forma geral, esses vírus possuem características laboratoriais e clínicas semelhantes, mas diferem em algumas particularidades. A etiologia viral da hepatite

começou a ser estabelecida na primeira metade do século XX. Dentre os agentes mais comuns de hepatite estão o vírus das hepatites A, B, C, D e E (FONSECA, 2010).

A transmissão dos vírus da hepatite A e E está relacionada pela via fecal-oral, ou seja, contato inter-humano ou através da ingestão de água e alimentos contaminados. A prevalência desse vírus é maior na população de baixa renda, devido à precariedade de saneamento da região e péssimas condições de higiene. Ambas possuem menor mortalidade do que as demais hepatites (em torno de 1%) (FONSECA, 2010).

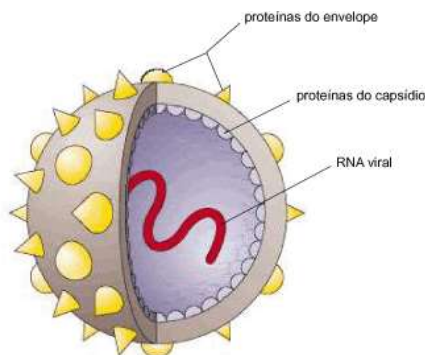
Já a principal forma de transmissão das hepatites B, C e D é por via parenteral, por meio de contato sanguíneo. A transmissão através de relações sexuais e vertical (da mãe para o feto) é mais comum no caso da hepatite B. Além disso, a presença de co-infecções podem facilitar a progressão viral. O vírus da hepatite D possui dependência funcional com o vírus da hepatite B e alta mortalidade em crianças e jovens, principalmente em regiões endêmicas como na região amazônica do Brasil e também na Inglaterra e Itália (BRASIL, 2005).

1.2.2 Hepatite C

1.2.2.1 O vírus da hepatite C, epidemiologia e vias de transmissão

O vírus da hepatite C pertence à família Flaviviridae, e foi primeiramente isolado por Choo e colaboradores (1989) a partir do soro de um portador de hepatite não A e não B. O VHC (FIGURA 1) é um vírus composto de RNA e envelope de aproximadamente 9,6 kilobase (kb). Este envelope é formado por duas glicoproteínas, E1 e E2, as quais são unidas na forma de heterodímeros e estabilizadas por pontes de dissulfeto. Essas proteínas, em conjunto com lipídeos e receptores na membrana do hospedeiro, são responsáveis pela entrada do vírus nas células em um processo mediado por quinases. A forma ativa do vírus aproveita-se de partículas lipídicas do organismo hospedeiro para se direcionar às células alvo, que são as células hepáticas (hepatócitos) (MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007; FAFI-KREMER *et al.*, 2012; FELMLEE *et al.*, 2013; LINDENBACH; RICE, 2013; ZHU *et al.*, 2014).

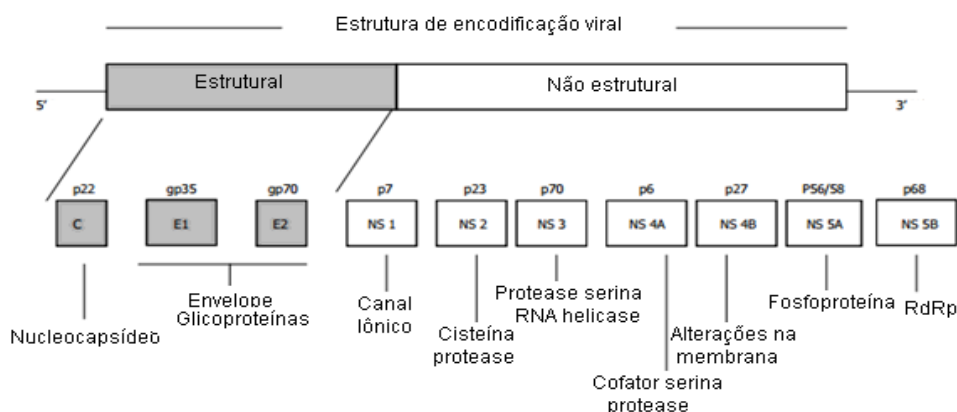
FIGURA 1 – O VÍRUS DA HEPATITE C. FONTE: Fonseca (2010).



A replicação do vírus da hepatite C apenas é possível no interior de células hepáticas. Apesar disso, o VHC pode estar presente em outras células e tecidos, os quais atuam como reservatório natural para permanência do vírus no organismo hospedeiro e possível transmissão para os hepatócitos (BLAISING; PÉCHEUR, 2013).

O RNA viral é responsável pela tradução de algumas proteínas importantes para o funcionamento do vírus, sendo três proteínas estruturais e sete proteínas não estruturais (FIGURA 2). As estruturais compõem o envelope viral (E1 e E2) e capsídeo (core). As proteínas não estruturais são importantes para o ciclo viral (replicação viral) e incluem: p7 (canal iônico), NS2 (proteína transmembrana com atividade de auto-protease), NS3 (possui atividade protease e helicase a qual é complexada a proteína NS4A), NS4A (cofator de NS3), NS4B (proteína de membrana), NS5A (fosfoproteína moduladora) e NS5B (RNA polimerase que catalisa amplificação do genoma do vírus) (MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007; BARTENSCHLAGER; COSSET; LOHMANN, 2010; BUHLER; BARTENSCHLAGER, 2012).

FIGURA 2 – DIAGRAMA DO VÍRUS DA HEPATITE C E AS PROTEÍNAS VIRAIS.



FONTE: adaptado e traduzido de IRSHAD; MANKOTIA; IRSHAD (2013)

Assim, motivados pela complexidade da organização estrutural do VHC, foram desenvolvidos fármacos que são utilizados no combate a esse vírus por meio de variados alvos, sendo os principais as proteínas envolvidas na replicação viral NS3, NS4A, NS5A e NS5B (LANGE *et al.*, 2014).

O VHC é classificado em seis genótipos principais e vários subtipos, sendo os genótipos 1, 3 e 4 com maior distribuição mundial (FIGURA 3) (SMITH *et al.*, 2014). No Brasil, a predominância também é do genótipo do tipo 1, principalmente subtipos 1a e 1b (FOCACCIA *et al.*, 2004; CAMPIOTTO *et al.*, 2005).

FIGURA 3 – DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS GENÓTIPOS MAIS COMUNS EM CADA PAÍS.

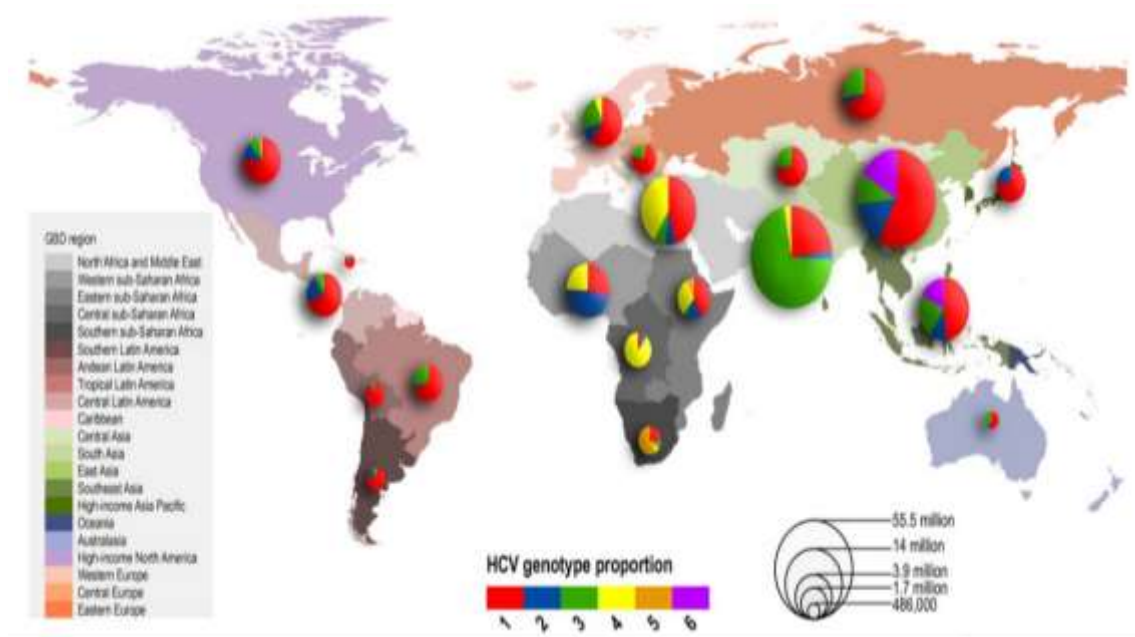


FONTE: adaptado de MESSINA *et al.* (2015)

É estimado que aproximadamente 185 milhões de pessoas em todo o mundo estejam cronicamente infectados com o VHC e que cerca de 350 mil morrem a cada ano. A incidência varia de uma região para outra de acordo com as características da população. Parte dos portadores do VHC desconhecem que estão infectados, e mesmo em casos diagnosticados, para muitos o acesso ao tratamento não está disponível (WHO, 2014).

As regiões de maior prevalência são a Ásia, norte da África e Oriente Médio (FIGURA 4). A Ásia é o continente que possui maior número de infectados no mundo, mas isso também está ligado ao tamanho populacional (WHO, 2014).

FIGURA 4- PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C EM TODO O MUNDO.



FONTE: MESSINA *et al.* (2015)

No Brasil, entre os anos de 1999 a 2011, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) informou mais de 80 mil casos confirmados de hepatite C, sendo grande parte localizados nas regiões sudeste (67,3%) e sul (22,3%) (BRASIL, 2012).

Nesse período, houve maior incidência em homens (aproximadamente 60%), comparado aos casos em mulheres (aproximadamente 40%). Isso representa uma queda desta razão, já que no final da década de 90, encontrava-se 2 casos em homens para cada caso em mulheres. A incidência do VHC também é maior em pessoas acima dos 40 anos e está mais presente em brancos. O maior número de notificações é na forma clínica crônica, sendo baixo o número de casos agudos ou fulminantes (menor que 3%). Foram relatados 30.931 óbitos por hepatite C na faixa de tempo mencionada anteriormente, principalmente nas regiões sul e sudeste (BRASIL, 2012).

As principais formas de infecção do VHC são através do uso de drogas injetáveis e inalatórias, transmissão vertical da mãe para o feto, contato sexual e prática de procedimentos realizados sem a devida segurança como cirurgias, hemodiálise, transfusão sanguínea, acupuntura, tatuagens e *piercings* (MENDES-CORRÊA; BARONE, 2005)

É comum a co-infecção do VHC com outros vírus, como o da hepatite B, Vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tuberculose. Isso acontece principalmente pela semelhança nas rotas de transmissão (WHO, 2014). Além disso, deve-se ter atenção especial em alguns casos em que a vulnerabilidade ao vírus é maior, como no caso de moradores de ruas e pessoas privadas de liberdade. Estudos apontam prevalência do vírus nesses grupos populacionais, pois muitas dessas pessoas possuem histórico de compartilhamento de injetáveis e uso de drogas (CARDOSO, 2005; BRITO, 2007; COELHO, 2008).

Ainda não existe vacina disponível para hepatite C. Assim, a principal forma de prevenção é através da diminuição do risco de exposição ao vírus, a qual se torna se torna difícil pela existência de inúmeras rotas de transmissão (WHO, 2014).

1.2.2.2 Diagnóstico e monitoramento da hepatite C

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo VHC é feito por testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos por técnicas de imunoensaios(anti-VHC) ou do RNA do VHC (testes moleculares), como por exemplo por meio do Teste de Ácido Nucleico (NAT) (THOMSON *et al.*, 2011). Os testes moleculares comprovam a presença do vírus. Alguns outros testes auxiliam o diagnóstico. Os níveis séricos de algumas aminotransferases como ALT (alanina aminotransferase) podem estar elevados e alterações nos níveis de bilirrubina, proteínas séricas, fosfatase alcalina e hemograma complementam o diagnóstico.

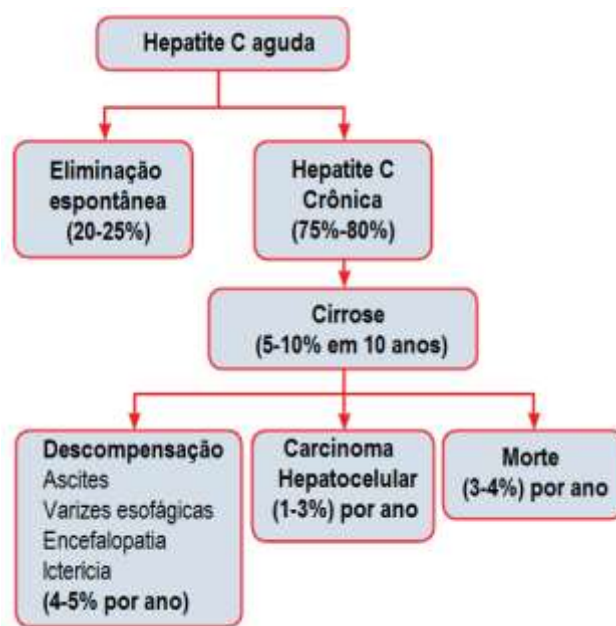
A presença de anti-VHC não necessariamente significa uma infecção ativa. Assim, pode ser interpretada como um contato prévio com o vírus e, para confirmação da infecção, deve-se utilizar testes moleculares que possam detectar ácidos nucleicos do vírus. O NAT também deve ser aplicado em pacientes imunodeprimidos, já que esses podem apresentar diminuição ou ausência de anticorpos (BRASIL, 2015).

O exame de genotipagem por meio de testes moleculares também é recomendado para definir a estratégia de tratamento. O monitoramento da eficácia terapêutica deve ser feito por meio da detecção do VHC-RNA por meio de *Real Time* PCR com limite de detecção <15UI/mL (BRASIL, 2015).

1.2.2.3 Hepatite C aguda e crônica

A hepatite C aguda é caracterizada pela presença do vírus por até seis meses após o contato, podendo ser assintomática e atingir a cura espontânea. Porém, existem casos não tratados em que o VHC persiste no infectado por toda vida e esses são considerados crônicos (FIGURA 5) (GERLACH *et al.*, 2003).

FIGURA 5 – HISTÓRICO NATURAL DO VÍRUS DA HEPATITE C.



FONTE: traduzido de HOLMES; THOMPSON; BELL (2013)

O quadro clínico da hepatite C aguda se assemelha a de outras infecções hepáticas virais o que torna difícil o diagnóstico. Os principais sintomas são: icterícia, astenia, anorexia, prurido, artralgia, acolia, colúria e dor abdominal. A hepatite C aguda pode causar danos graves, mas a falência hepática fulminante dificilmente acontece (BRASIL, 2011).

A presença do vírus não é muitas vezes percebida pelos pacientes nesta fase que podem permanecer infectados durante muitos anos. A cura espontânea ocorre em 20-25% no período de seis meses. Em outros casos em que não acontece a cura e não se tem o tratamento adequado, o VHC persiste por toda vida ou podem alcançar a forma crônica (WHO, 2014).

Os principais agravantes da hepatite C crônica são a possibilidade de desenvolvimento de cirrose, falência hepática fulminante e hepatocarcinoma (ALAZAWI *et al.*, 2010). O aparecimento desses sinais está relacionado com certas

características e comportamento dos infectados, tais como uso em excesso de bebida alcoólica, co-infecção com vírus da hepatite B ou vírus da imunodeficiência humana e imunossupressão. Ainda é possível o aparecimento de sinais e sintomas extra-hepáticos, sendo os mais comuns crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, reação autoimune, artralgia e púrpura (BRASIL, 2009).

Algumas escalas são utilizadas para avaliar a severidade da doença hepática. Se faz necessário identificar pacientes cirróticos anteriormente a escolha da terapia, pois a resposta do paciente a determinada medicação pode variar de acordo com o grau de fibrose das células hepáticas. Uma ferramenta bastante conhecida e utilizada para medir a progressão da fibrose é a escala METAVIR, classificada em quatro estágios: F0 (sem fibrose), F1 (fibrose portal sem septos), F2 (fibrose portal com raro septos), F3 (numerosos septos sem cirrose) e F4 (cirrose) (EASL, 2011).

Para busca da cura e/ou controle da doença se faz necessário o uso de medicamentos. Por muitos anos a terapia foi baseada no uso de IFN e RBV. Novas drogas foram desenvolvidas e inseridas no regime de tratamento como sofosbuvir e daclatasvir. Esses medicamentos demonstraram maior perfil de segurança e eficácia (FELD *et al.*, 2014).

A melhor indicação para determinar o sucesso da terapia medicamentosa é a resposta virológica sustentada (RVS), entendida como não detecção do RNA viral normalmente por 12 ou 24 semanas (a depender do tempo de tratamento) após o termino da terapia (YOSHIDA *et al.*, 2015).

1.2.2.4 Desfechos de eficácia e segurança

É necessário o conhecimento de alguns termos para melhor entendimento dos desfechos clínicos em ensaios clínicos para hepatite C. Alguns dos principais desfechos de eficácia e segurança empregados nesses tipos de estudos são: RVS (resposta virológica sustentada - *sustained viral response*), RVR (resposta virológica rápida - *rapid viral response*) e falha virológica durante ou após o termino do tratamento (*viral breakthrough* ou *viral relapse*) (WHO, 2014).

O principal objetivo da terapia para hepatite C é atingir a chamada resposta virológica sustentada que pode ser entendido como a não detecção do RNA viral do VHC após o fim do tratamento (RVS4, RVS12 e RVS24 são respectivamente a não

detecção do RNA viral após 4, 12 e 24 semanas após término do tratamento) (EASL, 2011).

RVR é a não detecção do RNA viral do VHC na quarta semana de tratamento. RVS ao final do tratamento é denominada como *end of treatment* (término do tratamento). Nem sempre a terapia é eficaz e em alguns casos ocorre a chamada falha virológica, que é definida como o aparecimento do RNA viral após esse ter sido indetectável, seja durante ou após o término da terapia (respectivamente *viral breakthrough* e *viral relapse*). Essas respostas são consideradas importantes no monitoramento da terapia e constituem um resultado indireto do sucesso terapêutico (EASL, 2011).

Os ensaios clínicos geralmente abordam dois tipos de pacientes levando em consideração se esses já foram tratados para hepatite C ou não. Os pacientes que nunca receberam qualquer tipo de terapia para hepatite C são conhecidos como virgens de tratamentos (*treatment naive*), enquanto os pacientes que já receberam algum tratamento para hepatite C são denominados pacientes previamente tratados (*previously treated* ou *treatment experienced*) (WHO, 2014).

1.2.2.5 Tratamento para hepatite C aguda

O tratamento na fase aguda tem como objetivo reduzir o risco de progressão para forma crônica. Quando detectado precocemente, as chances de controle são maiores e estão associados a uma maior RVS. Para pacientes sintomáticos é indicado o início do tratamento após 12 semanas do início dos sintomas. Para pacientes assintomáticos é recomendado o início imediato após o diagnóstico.

De forma geral, o tratamento nessa fase consiste da associação de peginterferon (PEG-IFN) com RBV por 24 semanas (BRASIL, 2015).

1.2.2.6 Tratamento da hepatite C crônica com terapias baseadas no uso de interferon

No início da década de 90, foi aprovada o primeiro medicamento para o tratamento da hepatite C: interferon. O uso de IFN significou um grande avanço, já que não existia nenhum tratamento disponível na época. Apesar disso, o uso de IFN, uma citocina com ampla e inespecífica ação antiviral, foi relacionado a um baixo

sucesso terapêutico, reduzido perfil de tolerabilidade e segurança (POORDAD; DIETERICH, 2012; JACOBSON *et al.*, 2013).

De 2001 a 2011, utilizou-se associação entre PEG-IFN e RBV para tratamento da hepatite C. Alguns estudos apontaram que essa combinação apresentava resposta virológica sustentada média entre 40% a 50% para infectados pelo genótipo 1 do vírus e de 70% a 80% para genótipo do tipo 2 e 3 (MANNS *et al.*, 2001; FRIED *et al.*, 2002).

O IFN está relacionado a muitos efeitos adversos como depressão, resposta autoimune, sintomas semelhantes à gripe e desordens hematológicas, além de possuir diversas contra-indicações. Da mesma forma, a RBV está associada a eventos não desejados como *rash*, hemólise, teratogênese e anemia. Dessa maneira, muitos infectados são intolerantes ou não podem fazer uso dessa associação (WARD; KUGELMAS, 2005).

A limitação desses medicamentos tanto em relação à eficácia quanto a segurança estimulou a busca por novos fármacos. Desta forma, em 2011, foram aprovados os primeiros antivirais de ação direta de (primeira geração, DAA – *Direct Acting Antivirals*): BOC e TVR. O alvo desses novos agentes são proteínas envolvidas na replicação viral (NS3/4A) (KWO *et al.*, 2010).

Porém, as monoterapias de BOC e TVR não são suficientes para garantir uma RVS satisfatória e podem estar associadas a resistência viral (AGHEMO; COLOMBO, 2011). Assim, esses medicamentos necessitam ser combinados em terapias duplas ou triplas com PEG-IFN e RBV para garantir aumento da RVS. No entanto, isso pode acarretar no aparecimento de eventos indesejáveis como anemia, *rash* e disgeusia. Para dificultar ainda mais a adesão ao tratamento, essas combinações duplas e triplas requerem injeções semanais de IFN por 24 a 48 semanas, além de três comprimidos por dia de RBV e até quatro de BOC ou TVR (KWO *et al.*, 2010; JACOBSON *et al.*, 2011).

No Brasil, a inclusão dos DAA de primeira geração BOC e TVR, ocorreu por meio da Portaria nº 20, de 25 de julho de 2012 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS). Em casos mais graves, como em monoinfectados pelo genótipo 1, de fibrose avançada (Metavir F3 e F4) e cirrose hepática compensada, utiliza-se um desses DAA em associação com peginterferon + ribavirina (PR), formando assim uma terapia tripla (BRASIL, 2013).

Em 2013, o fármaco simeprevir (SMV), um DAA de segunda geração foi aprovado em combinação com PR. Apesar de demonstrar uma boa RVS para

infectados com o genótipo 1b (>80%), infectados pelo genótipo 1a apresentavam uma diminuição da RVS devido a um polimorfismo, que quando presente diminui a RVS para 58% (BAE *et al.*, 2010; FRIED *et al.*, 2013). Motivados por isso, outros DAA foram desenvolvidos (segunda geração), como sofosbuvir (SOF), um inibidor de polimerase NS5B (LAWITZ *et al.*, 2013a).

A combinação de SOF ou SMV com PEG-IFN + RBV oferecia aos pacientes um tratamento mais curto, eficaz e seguro do que associações anteriores. Mesmo assim, ainda permaneciam alguns EA e intolerância por alguns pacientes causados pelo uso de IFN (YAU; YOSHIDA, 2014).

Alguns estudos clínicos têm demonstrado as taxas de eficácia e segurança dessas terapias baseadas no uso de IFN:

- A comparação da eficácia e segurança de PEG-IFN alfa-2b com ou sem RBV por 24 ou 48 semanas foi realizada por Poynard e colaboradores (1998) em mais de 800 pacientes. Apesar de que a combinação dos medicamentos ter apresentado melhor resposta comparada ao grupo que utilizava apenas PEG-IFN, os índices de RVS foram inferiores a 50%. Diversos eventos colaterais foram relatados, como por exemplo: dispneia, faringite, prurido, erupção cutânea, náuseas, insônia e anorexia. A descontinuação por efeitos colaterais teve maior frequência na combinação das drogas (19%) e monoterapia (13%) cujo tempo de tratamento foi de 48 semanas (POYNARD *et al.*, 1998).
- Witthoft e colaboradores (2007) estudaram a eficácia e segurança de PEG-IFN alfa-2a e RBV em portadores crônicos de hepatite C por 24 ou 48 semanas. A RVS foi alcançada em menos da metade dos pacientes (48%), confirmando um risco benefício já conhecido. Os resultados demonstram uma alta incidência de efeitos colaterais, principalmente nas 12 primeiras semanas de tratamento. Os eventos adversos relatados em pelo menos 15% dos pacientes foram dores de cabeça, sintomas semelhantes à gripe, leucopenia, alopecia, depressão, náusea, anemia, fadiga, pirexia, diarreia, trombocitopenia, entre outros (WITTHOFT *et al.*, 2007).
- Em 2010, Kwo e colaboradores analisaram a eficácia e segurança da terapia tripla PR + BOC. Os resultados apontaram que a inclusão de BOC ao tratamento padrão (PEG-IFN+RBV) dobraram a RVS (que

variou de 40-80% a depender da dose e tempo de tratamento - até 48 semanas) quando comparada ao regime sem BOC (inferior a 50%). Apesar disso, ainda são relatados diversos eventos adversos em grande proporção como anemia, disgeusia, fadiga, dor de cabeça, diarreia, pirexia, alopecia, insônia e resfriado. A descontinuação do tratamento ocorreu em aproximadamente 15% dos pacientes que faziam parte do grupo receberam BOC (KWO *et al.*, 2010).

- O ensaio clínico RESPOND-2 realizado por Bacon e colaboradores em 2011, também mostrou que a adição de BOC ao tratamento padrão (PEG-IFN+RBV) aumentou a RVS (aproximadamente 60%), comparada com o grupo sem o BOC (menor do que 25%). Ainda assim, persistiram eventos adversos em parte dos pacientes como anemia, sintomas semelhantes à gripe, rash, disgeusia e pele seca. Isto levou a descontinuação do tratamento em parte dos participantes que utilizaram BOC (10-12%) (BACON *et al.*, 2011).
- Os resultados de Kumada e colaboradores (2012) demonstram uma superioridade da RVS da terapia tripla de TVR + PR (73%) comparado ao grupo que não recebeu esse inibidor da protease (49%). Apesar disso, os pacientes necessitaram de um acompanhamento cuidadoso devido a presença de eventos adversos como desordens na pele, anemia e outros problemas hematológicos (KUMADA *et al.*, 2012). Em 2012, um ensaio clínico trouxe resultados semelhantes, sendo anemia a principal causa de descontinuação do tratamento (HAYASHI *et al.*, 2012).

1.2.2.7 Tratamento da hepatite C crônica com terapias livres de interferon

A combinação de PEG-IFN e RBV com TVR e BOC por anos foi o tratamento padrão para infectados principalmente pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C. Porém, este regime farmacológico possui uma limitação quanto a segurança, eficácia e tolerabilidade, causados principalmente pela presença de IFN, e isto conduziu ao desenvolvimento de novos medicamentos (POORDAD; DIETERICH, 2012).

Um regime medicamento só com terapia livre de IFN, e em algumas situações sem RBV, favorece a adesão ao tratamento por proporcionar maior tolerância e por

apresentarem menor frequência de administração de comprimidos. Associados a isso, está a possibilidade de alcance de maiores índices de RVS (EVERSON *et al.*, 2014).

No Brasil, até junho de 2016 estão disponíveis os seguintes DAA de segunda geração: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir (BRASIL, 2015).

Os estudos mencionados a seguir demonstram que a combinação de dois ou mais DAA de segunda geração, com ou sem RBV, e sem IFN apresentaram maior segurança e eficácia dos que os regimes anteriores.

- Pearlman e colaboradores (2015) compararam a segurança e eficácia entre um grupo de pacientes que receberam SOF + SMV (grupo 1) e outro que recebeu PR + SOF (grupo 2). O primeiro grupo apresentou maior RVS (93%) em comparação com o grupo 2 (75%). O segundo grupo apresentou maior quantidade de falha virológica, descontinuação e eventos adversos. Alguns desses efeitos colaterais, como anemia, insônia, náusea, fadiga, astenia, febre, sintomas semelhantes à gripe e mialgia, estiveram presente em proporção significativa no segundo grupo. Não houve descontinuação por eventos colaterais no primeiro grupo (PEARLMAN; EHLEBEN; PERRY, 2015).
- O estudo VALENCE (2014) teve participação de mais de 400 pacientes avaliou o uso de SOF com ou sem RBV em portadores crônicos de hepatite C. A RVS encontrada foi de 93% no grupo dos portadores do genótipo 2 do VHC e 85% do genótipo 3. Os eventos adversos mais comuns foram dor de cabeça, astenia, náusea, fadiga e prurido. A combinação teve boa aceitação e apenas 1% dos pacientes deixaram o tratamento por eventos adversos (YOUNOSSI *et al.*, 2014).
- Jacobson e colaboradores (2013) demonstraram a eficácia e segurança do SOF em quase 300 portadores dos genótipos 2 e 3 do VHC. O grupo de pacientes que não tinham opção de uso de PEG-IFN apresentaram RVS de quase 80%. Outros pacientes anteriormente medicados com PR foram divididos em mais dois grupos: 12 semanas (RVS de 50%) e 16 semanas de tratamento (RVS de 73%). O nível de descontinuação foi menor que 2% e as principais reações adversas notificadas foram dor de cabeça, insônia, fadiga, náusea e insônia (JACOBSON *et al.*, 2013).
- O ensaio clínico SAPPHIRE-I (2014) investigou o perfil da combinação paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasavuvir (PrOD) com ribavirina em

portadores do genótipo 1 do VHC previamente não tratados. Nesse grupo, a RVS12 foi de 96,2%. Os efeitos colaterais com frequência significativa em comparação com o grupo placebo foram: náusea, prurido, insônia, diarreia e astenia. O índice de descontinuação foi menor que 1% nos grupos (FELD *et al.*, 2014).

- Manns e colaboradores (2014) demonstraram que o regime DAC + asunaprevir (ASU) conduzem a altos índices de RVS12 (82-90%) e foram bem tolerados pelos mais de 700 participantes. A descontinuação por eventos adversos ocorreu em menos de 3% (MANNNS *et al.*, 2014).
- O ensaio FISSION (2013) estudou pacientes portadores dos genótipos 2 e 3 do VHC. Os participantes foram divididos em dois grupos: 1) SOF + RBV por 12 semanas e 2) PEG-IFN alfa-2a + RBV por 24 semanas. Após doze semanas os grupos alcançaram respostas semelhantes (67%). Porém, o primeiro grupo apresentou melhor perfil de segurança devido ao menor taxa de reações adversas e de descontinuação ao tratamento (1% para o grupo 1 e 11% para o grupo 2) (LAWITZ *et al.*, 2013b).
- O estudo randomizado COSMOS (2014) avaliou a eficácia da combinação SOF + SMV em mais de 300 pacientes. A RVS12 foi alcançada em 92% dos participantes. Os eventos adversos mais comuns foram fadiga, dor de cabeça e náusea. A média de descontinuação nos grupos foi de 2% (LAWITZ *et al.*, 2014).

Os estudos citados anteriormente mostram que os tratamentos livres de IFN para hepatite C obtiveram eficácia e segurança superior comparados com aqueles que usam IFN. Além disso, o tempo de tratamento é menor, de maneira que enquanto regimes que usam IFN podem durar até 48 semanas para alcançar uma taxa de RVS moderada, tratamentos sem IFN podem atingir níveis ainda maiores de resposta em 12 semanas.

A próxima seção explana as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos principais DAA de segunda geração utilizados no tratamento da hepatite C crônica.

1.2.2.8 DAA de segunda geração

1) Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir e ritonavir

Um dos mais novos regimes para hepatite C livres de IFN contemplam doses fixas de ombitasvir (inibidor NS5A), paritaprevir combinado com ritonavir, (inibidor NS3/4A) e dasabuvir (inibidores não nucleosídeo de NS5B). Ritonavir é utilizado para elevar a exposição do paritaprevir através da inibição do citocromo P450 (CYP3A), o que possibilita uma única administração por dia (ANDREONE *et al.*, 2014). Não foi visto antagonismo de atividade viral na combinação dessas drogas em ensaios de replicação viral (DEEKS, 2015).

Essa terapia já é utilizada em países da União Europeia e Estados Unidos principalmente para portadores crônicos da hepatite C do genótipo 1. Na União Europeia, esse regime medicamentoso também é utilizado para portadores do genótipo 4.

As proteínas alvos dessa terapia fazem parte da replicação do RNA viral e da montagem de vírions. Em relação a farmacocinética, PrOD (paritaprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir) alcança concentrações máximas em 4-5 horas. A biodisponibilidade após administração oral de ombitasvir, paritaprevir e ritonavir equivalem a 50%, enquanto dasabuvir atinge até 70%. Os níveis de ligação desses fármacos à proteínas plasmáticas é alto, atingindo até 99%. Outros dados relacionados a farmacocinética desses medicamentos estão disponíveis no QUADRO 1 (DEEKS, 2015):

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE PrOD.

Droga/Parâmetro farmacocinético	1/2 plasmática (h)	Local de metabolização	Volume de distribuição (L)
Ombitasvir	21-25	-	50,1
Paritaprevir	5,5	CYP3A4 (+) e CYP3A5	16,7
Dasabuvir	5,5-6h	CYP2C8 (+) e CYP3A	396
Ritonavir	4	CYP3A (+) e CYP2D6	21,5

FONTE: adaptado de DEEKS (2015). Nota: “+” representa o principal local de metabolização.

A principal via de eliminação dessas drogas é pela via fecal, enquanto que uma menor parcela ocorre através da urina. Grande quantidade de ombitasvir é eliminada

na forma inalterada, o que eleva a meia vida plasmática. Paritaprevir é metabolizado principalmente no CYP3A4 e por isso se faz administração concomitante com ritonavir (inibidor do CYP3A) para que ocorra um aumento da atividade antiviral. A metabolização do dasabuvir pode gerar um metabólito ativo com atividade antiviral.

Potenciais interações podem acontecer com drogas que inibem CYP3A4 e CYP2C8 que aumentam os níveis dos medicamentos. De forma contrária, drogas que são indutores enzimáticos podem diminuir os níveis plasmáticos dos medicamentos.

Esse regime livre de IFN é utilizado geralmente por 12 ou 24 semanas, podendo ter uso concomitante ou não de RBV. Estudos apontam alta de EA ($\geq 77\%$), porém apenas uma pequena parcela é de EA sérios ($\leq 2,7\%$) e estes raramente levam a descontinuação do tratamento (1%) (DEEKS, 2015).

2) Sofosbuvir

SOF é uma molécula de ação antiviral direta aprovada para tratamento de pacientes crônicos com hepatite C na Europa, Unidos e Brasil. SOF pode ser utilizado em combinação com RBV em um regime livres de IFN (principalmente portadores dos genótipos 2 e 3) ou em combinação com PEG-IFN + RBV (principalmente para infectados com genótipos 1, 4, 5 e 6) (KEATING, 2014).

O mecanismo de ação do SOF se dá pela inibição da proteína NS5B polimerase a qual é necessária para replicação viral. SOF é uma pró-droga a qual é metabolizada nos hepatócitos humanos para sua forma ativa GS-461203 (análogo uridina trifosfato). O produto ativo da metabolização pode ser incorporado de forma específica ao RNA viral pela NS5B polimerase e atua interrompendo a síntese do RNA. Reações de desfosforilação nos hepatócitos resultam na formação de um nucleosídeo inativo GS-331007 (YANCEY; ARMBRUSTER; TACKETT, 2015).

Quanto a outros parâmetros farmacocinéticos, SOF atinge concentração plasmática máxima em 0,5-2h. A ligação de SOF a proteínas plasmáticas equivale a 65%, enquanto seu metabólito inativo possui taxas de ligação mínimas. SOF é excretado principalmente pela urina (80%) (YANCEY; ARMBRUSTER; TACKETT, 2015).

Os principais eventos adversos relatados em estudos que avaliam regimes livre de IFN de SOF são: fadiga, dor de cabeça, náusea, insônia, pruridos, irritabilidade,

anemia e astenia. A dose diária recomendada é de 400 miligramas (mg) e em geral o tempo de tratamento pode ser de 12 ou 24 semanas (KEATING, 2014).

3) Daclatasvir, asunaprevir, ledipasvir e outros DAA de segunda geração

DAC é uma recente droga de uso oral desenvolvida para tratamento da hepatite C. Esse novo medicamento atua inibindo a função da proteína NS5A que acarreta no bloqueio da liberação de vírions e síntese de RNA viral. Possui atividade contra genótipos 1 a 6. Pode ser utilizada em combinação com outras drogas inibidores de outras proteínas como NS3/4A (danoprevir ou asunaprevir) ou NS5B (beclabuvir), o que leva a um efeito aditivo ou sinérgico da atividade antiviral (GENTILE *et al.*, 2014a).

Após rápida absorção, DAC atinge concentração plasmática máxima em 1-2h após administração. Essa droga possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) e volume de distribuição (47L), enquanto a biodisponibilidade pode alcançar 67%. DAC é metabolizada no citocromo P450 (predominantemente no CYP3A4), sendo que a maior parte da droga é excretada pelas fezes (88%) e quase metade é eliminada na forma inalterada (YANG; KAO, 2016).

DAC pode ser utilizada em combinação com outra droga de ação antiviral direta, ASU, a qual possui como alvo a proteína NS3 protease (também essencial para replicação viral). ASU apresenta boa atividade antiviral contra os genótipos 1, 4, 5 e 6, e de forma menor para os genótipos 2 e 3. Em relação a farmacocinética, estudos apontam que ASU atinge concentração plasmática máxima em 2,4 horas e possui meia vida de 15-20 horas. Essa droga é metabolizada pelo fígado e eliminada principalmente pelas fezes. (GENTILE *et al.*, 2014b).

Ledipasvir (LED) é utilizada como inibidor da proteína NS5A do VHC, principalmente em portadores dos genótipos 1a e 1b. Outros medicamentos estão sendo testados em combinações com outros DAA, como por exemplo grazoprevir (GRA), elbavisvir (ELB) (GUTIERREZ; LAWITZ; POORDAD, 2015). O local de ação de alguns destes novos DAA e que já foram utilizados em ensaios clínicos de regimes para hepatite C estão representados na FIGURA 6.

FIGURA 6 – DAA DE SEGUNDA GERAÇÃO E RESPECTIVOS LOCAIS DE AÇÃO



FONTE: adaptado e traduzido de GUTIERREZ; LAWITZ; POORDAD (2015).

1.2.3 Protocolos e Diretrizes Clínicas e Terapêuticas para tratamento da hepatite C crônica

1.2.3.1 Protocolos americano e europeu

O protocolo americano elaborado pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), denominado “*Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*” foi lançado no ano de 2015 e atualizado em abril de 2016. Este documento foi formulado por especialistas na área de hepatite C e doenças infecciosas através de uma revisão das evidências, de acordo com sua força e qualidade disponíveis na literatura, além da integração de experiências profissionais (AASLD, 2015).

O protocolo americano foi subdividido em três principais seções, as quais recomendam: 1) testes para detecção do vírus e articulações para cuidado do infectado; 2) tratamento inicial para infectados pelo VHC; 3) retratamento para pacientes em que a terapia prévia tenha falhado. As orientações foram classificadas de acordo com o nível (em I, II e III) e força de recomendações (A, B e C) das evidências (AASLD, 2015).

As seções 2 e 3 deste protocolo foram subdivididas de acordo com a classificação genotípica e estão apresentadas de forma resumida na QUADRO 2.

QUADRO 2– RECOMENDAÇÕES DA AASLD PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.

continua

Genótipo	Terapia	Informações adicionais
<i>Terapias indicadas para pacientes virgens de tratamento</i>		
<i>Genótipo 1a e 1b</i>	ELB (50mg) + GRA (100mg) por 12 semanas	-
	SOF (400mg) + LED (90 mg) por 12 semanas	-
	PrOD	O tempo de tratamento indicado para pacientes sem cirrose é de 12 semanas e com cirrose de 24 semanas.
	SOF (400 mg) +SMV (150 mg) ± RBV	
<i>Genótipo 2</i>	DAC (60mg) + SOF (400mg) por 12 semanas	Terapia indicada para pacientes que não podem receber RBV. Pacientes cirróticos devem receber a terapia por 16 semanas.
	SOF (400 mg) + RBV por 12 semanas	O tempo de tratamento indicado para pacientes cirróticos pode ser estendido para 16 semanas.
<i>Genótipo 3</i>	DAC (60mg) + SOF (400mg) por 12 semanas	Para pacientes cirróticos é indicado a terapia por 24 semanas com ou sem RBV.
	SOF (400 mg) + PR por 12 semanas	Terapia indicada para pacientes que podem receber PR.
	SOF (400 mg) + RBV por 24 semanas	Terapia indicada para pacientes que não podem receber PR (contraindicado).
<i>Genótipo 4</i>	LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 12 semanas	-
	PrOD + RBV por 12 semanas	-
	ELB (50mg) + GRA (100mg) por 12 semanas	-
<i>Genótipos 5 e 6</i>	LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 12 semanas	-
<i>Terapias indicadas para pacientes que falharam tratamento com PR, sem utilizar DAA</i>		
<i>Genótipo 1a e 1b</i>	ELB (50mg) + GRA (100mg) por 12 semanas	-
	LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 12 semanas	-
	PrOD + RBV por 12 semanas	-
	DAC (60mg) + SOF (400mg) por 12 semanas	-
	SOF (400 mg) + SMV (150 mg) por 12 semanas	-
	ELB (50mg) + GRA (100mg) por 12 semanas	-

QUADRO 2 – RECOMENDAÇÕES DA AASLD PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.

continuação

Genótipo	Terapia	Informações adicionais
<i>Genótipos 1a e 1b</i>	LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 24 semanas LED (90 mg) + SOF (400 mg) + RBV por 12 semanas PrOD + RBV por 24 semanas (genótipo 1a) ou sem RBV por 12 semanas (genótipo 1b)	Terapia indicada para pacientes que possuem cirrose e já foram previamente tratados
<i>Genótipo 2</i>	SOF (400 mg) + RBV SOF (400 mg) + PR por 12 semanas	O tempo de tratamento indicado para pacientes sem cirrose é de 12 semanas e com cirrose de 16 semanas. Alternativa sugerida pelo protocolo.
<i>Genótipo 3</i>	SOF (400 mg) + PR por 12 semanas SOF(400 mg) + RBV por 24 semanas	- Terapia indicada para pacientes que não podem receber PR.
<i>Genótipo 4</i>	LED (90 mg) + SOF (400 mg) PrOD + RBV por 12 semanas SOF (400 mg) + PR por 12 semanas SOF (400 mg) + RBV por 24 semanas	O tempo de tratamento indicado para pacientes sem cirrose é de 12 semanas e com cirrose de 24 semanas. Terapia indicada para pacientes não cirróticos. - -
<i>Genótipo 5 e 6</i>	LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 12 semanas SOF (400 mg) + PR por 12 semanas	- Alternativa sugerida pelo protocolo.
Terapias indicadas para pacientes que falharam tratamento Boceprevir e/ou Telaprevir		
<i>Genótipos 1a e 1b</i>	LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 12 semanas ELB (50mg) + GRA (100mg) por 12 semanas DAC (60mg) + SOF (400mg) por 12 semanas LED (90 mg) + SOF (400 mg) por 24 semanas LED (90 mg) + SOF (400 mg) + RBV por 12 semanas	Terapia indicada para pacientes não cirróticos. - - Terapia indicada para pacientes com cirrose.
Terapias indicadas para pacientes que falharam tratamento com sofosbuvir		
<i>Genótipos 1a e 1b</i>	Pacientes sem urgência devem ter terapia adiada até que novos estudos sejam disponibilizados. Pacientes cirróticos em urgência, indica-se a terapia: LED (90 mg) + SOF (400 mg) + RBV por 24 semanas Pacientes não cirrótico e em urgência, indica-se a terapia: LED (90 mg) + SOF (400 mg) + RBV por 12 semanas	

QUADRO 2 – RECOMENDAÇÕES DA AASLD PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.

conclusão

Genótipo	Terapia	Informações adicionais
<i>Terapias indicadas para pacientes que falharam tratamento com sofosbuvir + ledipasvir e PrOD</i>		
<i>Genótipos 1a e 1b</i>	<p>Pacientes sem urgência devem ter terapia adiada até que novos estudos sejam disponibilizados.</p> <p>Para pacientes em urgência ou cirróticos é indicado que seja feita o teste RAV, o qual indica susceptibilidade a um determinado inibidor de protease. Sendo que LED (90 mg) + SOF (400 mg) + RBV por 24 semanas é indicado para pacientes positivos no referido teste para proteína NS5A.</p>	

Nota: DAC: daclatasvir, ELB: elbasvir, GRA: grazoprevir, LED: ledipasvir, PrOD: paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, RBV: ribavirina, SMV: simeprevir, SOF: sofosbuvir; FONTE: adaptado de AASLD (2015).

O protocolo europeu elaborado pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL), é denominado “*EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*”, foi formulado por especialistas e divulgado no ano de 2015, está baseado nas publicações existentes e experiência de profissionais. O protocolo categoriza as informações de acordo com qualidade (A- alta, B-moderada, C-baixa) e relevância (1-forte, 2-fraco) da evidência utilizada. De forma geral, está organizado de maneira semelhante ao protocolo americano, porém difere pela união em uma única seção das recomendações para pacientes virgens de tratamento, previamente tratados e cirróticos (divisão por genótipos) (EASL, 2015).

O resumo das recomendações da EASL para tratamento da hepatite C crônica consta na QUADRO 3.

QUADRO 3 – RECOMENDAÇÕES DA EASL PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.

continua

Genótipo	Tratamento	Informações adicionais
Genótipo 1	PR + SOF (400 mg) por 12 semanas	-
	PR + SMV (150 mg) por 12 semanas --> PR	Após término das 12 semanas iniciais, o paciente receberá PR por mais 12 (VT) ou 36 semanas (PT).
	SOF (400 mg) + LED (90 mg) por 12 semanas	Pacientes com cirrose (PT ou VT) deverão ter acréscimo de RBV. Caso o paciente não possa receber RBV, ele deverá ser tratado por 24 semanas. A terapia poderá ser reduzida em pacientes sem cirrose e VT para 8 semanas (nível de RNA abaixo de 6 milhões IU/ml).
	PrOD	Pacientes 1b: sem cirrose 12 semanas; com cirrose 12 semanas + RBV; Pacientes 1a sem cirrose devem receber RBV; com cirrose devem receber terapia + RBV por 24 semanas.
	SOF (400mg) + SMV (150 mg)	Pacientes com cirrose (PT ou VT) deverão ter acréscimo de RBV. Caso o paciente não possa receber RBV, ele deverá ser tratado por 24 semanas.
Genótipo 2	SOF (400mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Pacientes com cirrose devem ter acréscimo de RBV, pacientes contra indicados para RBV devem receber terapia por 24 semanas.
	SOF (400 mg) + RBV por 12 semanas	Pacientes cirróticos, especialmente previamente tratados, devem receber terapia por 16 ou 20 semanas.
	PR + SOF (400 mg) por 12 semanas SOF (400 mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Para pacientes cirróticos e/ou PT. Para pacientes cirróticos e/ou PT.
Genótipo 3	PR + SOF (400 mg) por 12 semanas	Essa é uma opção considerada para pacientes que falharam a terapia SOF + RBV.
	SOF (400 mg) + RBV por 24 semanas	Essa terapia possui pouca eficácia em pacientes cirróticos PT.
	SOF (400mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Pacientes sem cirrose devem ser tratados por 12 semanas sem RBV. Pacientes cirróticos devem ser tratados por 24 semanas.

QUADRO 3 – RECOMENDAÇÕES DA EASL PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.

conclusão

Genótipo	Tratamento	Informações adicionais
Genótipo 4	PR + SOF (400 mg) por 12 semanas	-
	PR + SMV (150 mg) --> PR	Após término das 12 semanas iniciais, paciente receberá PR por mais 12 (VT, com ou sem cirrose) ou 36 semanas PT, com ou sem cirrose)
	SOF (400 mg) + LED (90 mg)	Pacientes sem cirrose devem ser tratados por 12 semanas sem RBV. Pacientes cirróticos devem ser tratados por 12 semanas com RBV ou em caso de contra indicação 24 semanas sem RBV.
	PrO +RBV por 12 semanas (sem dasabuvir)	Caso tenha cirrose, o paciente deverá receber a terapia por 24 semanas.
	SOF (400mg) + SMV (150 mg) por 12 semanas	Pacientes com cirrose, poderão ter acréscimo de RBV, em caso de contraindicação, podem receber terapia por 24 semanas.
Genótipos 5 e 6	SOF (400mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Pacientes sem cirrose devem ser tratados por 12 semanas sem RBV. Pacientes cirróticos devem ser tratados por 24 semanas.
	PR + SOF (400mg) por 12 semanas	-
	SOF (400 mg) + LED (90 mg)	Pacientes sem cirrose devem ser tratados por 12 semanas sem RBV. Pacientes cirróticos devem ser tratados por 12 semanas com RBV ou em caso de contra indicação 24 semanas sem RBV.
	SOF (400 mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Pacientes com cirrose, poderão ter acréscimo de RBV, em caso de contraindicação, podem receber terapia por 24 semanas.

FONTE: adaptado de EASL (2015).

Nota: DAC: daclatasvir, ELB: elbasvir, GRA: grazoprevir, LED: ledipasvir, PrOD: paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, RBV: ribavirina, SMV: simeprevir, SOF: sofosbuvir; PT, previamente tratados; VT, virgens de tratamento.

1.2.3.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Co-infecções no Brasil

No Brasil, a última edição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Co-infecções (PCDT) foi lançado em 2015, construído a partir das evidências disponíveis na literatura, e foi o primeiro protocolo brasileiro a incorporar algumas novas terapias livres de IFN para hepatite C crônica (BRASIL, 2015).

Apesar de garantir o tratamento para pacientes que fazem uso de dos medicamentos de ação direta de primeira geração BOC e TVR, o novo PCDT tem por preferência descontinuar esses medicamentos.

O QUADRO 4 apresenta os esquemas terapêuticos de acordo com genótipo sugeridos pelo protocolo.

QUADRO 4 - RECOMENDAÇÕES DO PCDT PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.

Genótipo	Terapia	Informações adicionais
Genótipo 1	SOF (400 mg) + SMV (150 mg) por 12 semanas	-
	SOF (400 mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, experimentado com BOC/TEL ou coinfeção HIV/VHC devem receber terapia por 24 semanas
Genótipo 2	SOF (400mg) + RBV por 12 semanas	-
Genótipo 3	SOF (400mg) + PR 12 semanas	Terapia utilizada quando PR autorizado
	SOF (400 mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Terapia utilizada quando PR contraindicado
Genótipo 4	DAC (60mg) + PR 24 semanas	Terapia utilizada quando PR autorizado
	SOF (400 mg) + DAC (60 mg) por 12 semanas	Terapia utilizada quando PR contraindicado

FONTE: adaptado de BRASIL (2015).

De acordo com o PCDT, pacientes infectados com genótipo 1, poderão ter RBV incorporada a terapia sugerida em casos de cirrose hepática, resposta nula a terapia prévia ou pacientes co-infectados com HIV. Portadores de cirrose infectados do genótipo 3 também podem ter acréscimo de RBV na terapia.

No caso dos pacientes infectados com genótipo 2, não há diferença no tratamento para pacientes em situações especiais.

Em relação as recomendações para tratamento da hepatite C crônica, algumas diferenças entre o protocolo brasileiro e os protocolos internacionais foram observadas: 1) o protocolo brasileiro dispõe de um menor número de opções para tratamento tanto de forma geral, quanto por genótipo; 2) o protocolo brasileiro

apresenta pouca informação para casos especiais comparado aos demais protocolos, como pacientes cirróticos e pacientes previamente tratados. Essas diferenças deve ocorrer motivados pelo alto custo associado a esses tratamentos.

Diante do crescimento do número de informações e inovações disponíveis na área da saúde, se faz necessária a elaboração de instrumentos que sintetizem o conhecimento científico e permitindo seu acesso a gestores e profissionais da saúde, como por exemplo as revisões sistemáticas e meta-análises (CORDEIRO *et al.*, 2007; MANCHIKANTI *et al.*, 2009).

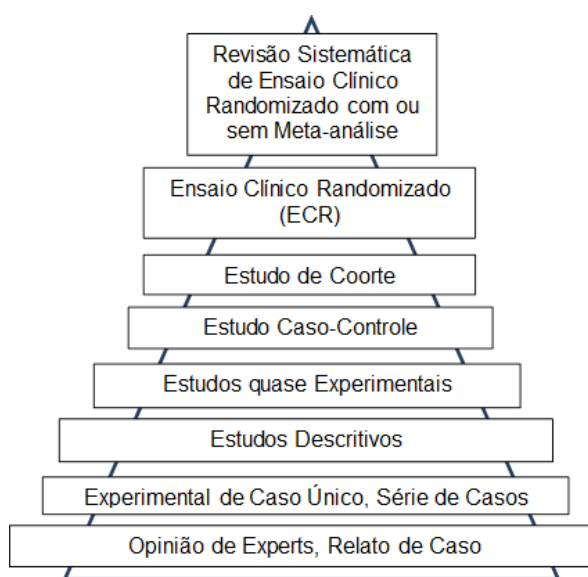
1.2.4 Medicina baseada em evidências

As ferramentas revisões sistemáticas e meta-análises estão inseridas na Medicina Baseada em Evidências (MBE) a qual pode ser entendida como o uso das melhores informações produzidas pelo meio científico de forma criteriosa, consciente e de boa validade, para aplicação na prática na saúde (CORDEIRO *et al.*, 2007; MANCHIKANTI *et al.*, 2009).

A MBE preconiza que as tomadas de decisões estejam sustentadas em evidências concretas e corretas, buscando diminuir riscos e custos e aumento dos benefícios. No entanto, não substitui a experiência profissional, mas serve de auxílio na clínica (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011).

Para isso, a MBE utiliza informações das mais variadas fontes. De acordo com o tipo de estudo em que a informação científica está inserida, maior ou menor poderá ser o nível de hierarquia de evidência (SAMPAIO; MANCINI, 2007). A FIGURA 7 apresenta o nível de evidência dos modelos científicos baseado em suas próprias características.

FIGURA 7 - HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA.



Fonte: SAMPAIO; MANCINI (2007).

Neste cenário as revisões sistemáticas representam o primeiro nível de evidência e o de maior credibilidade por sintetizarem todas as informações possíveis de serem identificadas em estudos primários (SAMPAIO; MANCINI, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011).

Dos estudos primários, os ensaios clínicos randomizados (ECR) são os que apresentam o maior nível de confiança por se tratarem de estudos com número amostral expressivo e de menor risco de viés (principalmente os ensaios randomizados e duplo cegos). Ainda assim, para atingir conclusões robustas é fundamental que mais de um estudo investigue determinada questão e aponte resultados que suportem a mesma conclusão. É fundamental ressaltar que outros tipos de estudos como as coortes, caso-controlle e relatos de casos, são importantes e também podem ser utilizados como fonte evidências científicas (SAMPAIO; MANCINI, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011).

1.2.4.1 Revisão sistemática e meta-análises

Revisão sistemática pode ser entendida como uma forma de pesquisa que procura reunir e sintetizar resultados de estudos primários de forma criteriosa. O ponto de partida de toda revisão é a elaboração de uma pergunta que auxilia a determinar quais estratégias serão utilizadas na condução da revisão, seguido de

métodos sistemáticos para seleção, avaliação e coleta dos dados dos estudos primários (CORDEIRO *et al.*, 2007).

Esse tipo de investigação utiliza como fonte de informações todos os dados provindos de estudos sobre determinado tema disponíveis na literatura científica (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006).

A revisão sistemática pode ser utilizada em várias áreas do conhecimento, mas aparecem com maior frequência na busca de provas científicas de intervenção na área de saúde na qual podem responder diferentes questionamentos como por exemplo sobre a acurácia de diagnósticos, etiologia fatores de riscos, assuntos epidemiológicos, custo-efetividade e risco-benefícios de terapias (BERWANGER *et al.*, 2007).

A revisão sistemática também tem como objetivo realizar avaliação de desfechos clínicos, como de segurança e eficácia, e esta pode ser acompanhada de uma meta-análise ou não. Métodos estatísticos, como a meta-análise, possibilitam o agrupamento de dados e o despontamento de evidências confiáveis (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

A meta-análise é uma análise de estudos primários realizada por meio de *softwares* adequados, e assim aumentam seu poder estatístico. Uma revisão sistemática de boa qualidade seguida de meta-análise pode apresentar resultados estaticamente significantes e oferecer informações para tomada de decisão na prática clínica (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006; HIGGINS; GREEN, 2011).

Em comparação com estudos primários, as meta-análises apresentam maior validade e confiabilidade, principalmente por apresentar maior número amostral e quantidade de grupos populacionais. Para realização da meta-análise, os dados dos ensaios primários devem ser combinados estatisticamente e os resultados são apresentados geralmente em gráficos de florestas (CORDEIRO *et al.*, 2007).

De forma geral, os estudos incluídos nas meta-análises são avaliados por medida de efeito com respectivo intervalo de confiança (em geral de 95%, IC 95%), o qual permite a avaliação do limite inferior e superior desse intervalo. Quando os dados obtidos dos estudos são categóricos, denominados também de dicotômicos, poderão ser transformados em risco relativo (*relative risk* - RR) ou razões de chances (*odds ratio* – OR) e assim possibilitam uma estimativa da eficácia relativa da intervenção (BERWANGER *et al.*, 2007; HIGGINS; GREEN, 2011; JANSEN *et al.*, 2011).

As meta-análises podem ser classificadas em: as de comparação direta, as de comparações indiretas/mistas. As comparações diretas são possíveis quando múltiplos ensaios clínicos comparam dois tipos de intervenção (também denominadas *head-to-head*). As comparações indiretas e mistas permitem a análise simultânea de múltiplas intervenções, sendo conhecida como meta-análise de múltiplos tratamentos (*mixed treatment comparison* – MTC (CALDWELL; ADES; HIGGINS, 2005; HIGGINS; GREEN, 2011; JANSEN *et al.*, 2011)). As duas meta-análises são descritas com maiores detalhes nos capítulos 02 e 03.

Para garantir a qualidade e a confiança dos resultados estatísticos apresentados em uma meta-análise é fundamental que os estudos primários sejam avaliados de forma criteriosa. Portanto, esse método de estudo procura reduzir ao máximo qualquer risco de viés. Duas importantes ferramentas de avaliação de qualidade metodológica (escala de Jadad e Risco de Viés da Cochrane) são apresentadas no capítulo 2.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD). Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 62, n. 3, p.932-954, 2015.

AGHEMO, A.; COLOMBO, M. A 13-day, interferon-free regimen for chronic hepatitis C genotype 1 patients: Between fear and hope. **Gastroenterology**, v. 141, n. 1, p.396-399, 2011.

ALAZAWI, W. *et al.* Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 32, n. 3, p.344-55, 2010.

ANDREONE, P. *et al.* ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p.359, 2014.

BACON, B. R. *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 13, p.1207-1217, 2011.

BAE, A. *et al.* Susceptibility of treatment-naïve hepatitis C virus (HCV) clinical isolates to HCV protease inhibitors. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 12, p.5288-5297, 2010.

BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F. L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p.583-585, 2010.

BERWANGER, O. *et al.* Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p.475-480, 2007.

BLAISING, J.; PÉCHEUR, E.-I. Lipids: A key for hepatitis C virus entry and a potential target for antiviral strategies. **Biochimie**, v. 95, n. 1, p.96-102, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Hepatites virais : o Brasil está atento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral c e coinfeções**. Ministério da Saúde. Brasília - DF, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Suplemento 1 do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral**

C e coinfeções : manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções.** Brasília : Ministério da Saúde, 2015.

BRITO, V. O. C. E. A. Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo. **Revista Saúde Pública**, v. 41, suppl 2, p.47-56, 2007.

BUHLER, S.; BARTENSCHLAGER, R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. **Liver International**, v. 32 Suppl 1, n., p.9-16, 2012.

CALDWELL, D. M.; ADES, A. E.; HIGGINS, J. P. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. **British Medical Journal**, v. 331, n. 7521, p.897-900, 2005.

CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 38, n. 1, p.41-49, 2005.

CARDOSO, M. N. **Projeto Ajude – Brasil II: incidência de Aids e mortalidade em usuários de drogas injetáveis.** 95 f., Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science (New York, N.Y.)**, v. 244, n. 4902, p.359-362, 1989.

COELHO, H. C. **Presença dos vírus HBC e HCV e seus fatores de risco nos presidiários masculinos na Penitenciária de Ribeirão Preto.** 121 f., Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v. 34, n. 6, p.428-431, 2007.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p.1260-1266, 2011.

DEEKS, E. D. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 Infection. **Drugs**, v. 75, n. 9, p.1027-1038, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 55, n. 2, p.245-264, 2011.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) .EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p.199-236, 2015.

EVERSON, G. T. *et al.* Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, p.420-429, 2014.

FAFI-KREMER, S. *et al.* Neutralizing Antibodies and Pathogenesis of Hepatitis C Virus Infection. **Viruses**, v. 4, n. 10, p.2016-2030, 2012.

FELD, J. J. *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1594-603, 2014.

FELMLEE, D. J. *et al.* Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. **Viruses**, v. 5, n. 5, p.1292-1324, 2013.

FOCACACCIA, R. *et al.* Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 8, n. 5, p.348-355, 2004.

FONSECA, J. C. F. D. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p.322-330, 2010.

FRIED, M. W. *et al.* Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p.1918-1929, 2013.

FRIED, M. W. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 13, p.975-982, 2002.

GENTILE, I. *et al.* Daclatasvir: the first of a new class of drugs targeted against hepatitis C virus NS5A. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 12, p.1391-1404, 2014a.

GENTILE, I. *et al.* Asunaprevir, a protease inhibitor for the treatment of hepatitis C infection. **Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 10, p.493-504, 2014b.

GERLACH, J. T. *et al.* Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. **Gastroenterology**, v. 125, n. 1, p.80-88, 2003.

GUTIERREZ, J. A.; LAWITZ, E. J.; POORDAD, F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 22, n. 11, 2015.

HAYASHI, N. *et al.* Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, n. 2, p. e134-142, 2012.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. The Cochrane Collaboration, 2011.

HOLMES, J.; THOMPSON, A.; BELL, S. Hepatitis C--an update. **Australian Family Physician**, v. 42, n. 7, p.452-466, 2013.

IRSHAD, M.; MANKOTIA, D. S.; IRSHAD, K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 44, p.7896-7909, 2013.

JACOBSON, I. M. *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1867-1877, 2013.

JACOBSON, I. M. *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p.2405-2416, 2011.

JANSEN, J. P. *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. **Value Health**, v. 14, p. 417-428, 2011.

KEATING, G. M. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. **Drugs**, v. 74, n. 10, p.1127-1146, 2014.

KUMADA, H. *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 1, p.78-84, 2012.

KWO, P. Y. *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **Lancet**, v. 376, n. 9742, p.705-716, 2010.

LANGE, C. M. *et al.* Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. **EMBO Molecular Medicine**, v. 6, n. 1, p.4-15, 2014.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p.401-8, 2013a.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1878-1887, 2013b.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p.515-523, 2014.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 10, p.688-700, 2013.

MAASOUMY, B. *et al.* Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. **PloS one**, v. 8, n. 2, p.e55285-e55285, 2013.

MANCHIKANTI, L. *et al.* Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. **Pain Physician**, v. 12, n. 1, p.35-72, 2009.

MANNS, M. *et al.* All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. **Lancet**, v. 384, n. 9954, p.1597-1605, 2014.

MANNS, M. P. *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, v. 358, n. 9286, p.958-965, 2001.

MENDES-CORRÊA, M. C. J.; BARONE, A. A. Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 47, n. 2, p.59-64, 2005.

MESSINA, J. P. *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p.77-87, 2015.

MOLINA, J.-M. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1098-1106, 2015.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 6, p.453-463, 2007.

OLIVEIRA, C. V. D. *et al.* Prevalence of the hepatitis C virus among university employees in São Paulo, southeastern Brazil: predictive factors and geoprocessing spatial analysis. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. 1, p.9-13, 2015.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; PERRY, M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p.762-770, 2015.

POORDAD, F.; DIETERICH, D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, n. 7, p.449-464, 2012.

POYNARD, T. *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **Lancet**, v. 352, n. 9138, p.1426-1432, 1998.

RIERA, R.; ABREU, M. M. D.; CICONELLI, R. M. Revisões sistemáticas e metanálises na reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, supp. 11 p. 8-11, 2006.

SAMPAIO, R.; MANCINI, M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, n. 1, p.83-89, 2007.

SMITH, D. B. *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p.318-327, 2014.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 8, n. 4, p.212-223, 2011.

THOMAS, D. L. *et al.* The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. **Journal of the American Medical Association**, v. 284, n. 4, p.450-456, 2000.

THOMSON, E. C. *et al.* Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. **Gut**, v. 60, n. 6, p.837-845, 2011.

WARD, R. P.; KUGELMAS, M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. **American Family Physician**, v. 72, n. 4, p.655-662, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection** Geneva: World Health Organization C, 2014.

WITTHOFT, T. *et al.* Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. **Journal of Viral Hepatitis** v. 14, n. 11, p.788-796, 2007.

YANCEY, A.; ARMBRUSTER, A.; TACKETT, S. Sofosbuvir, a new nucleotide analogue, for the treatment of chronic hepatitis C infection. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 31, n. 1, p.29-37, 2015.

YANG, S. S.; KAO, J. H. Daclatasvir-containing all-oral regimens for the treatment of hepatitis C virus infection. **Hepatology International**, v. 10, n. 2, p.258-266, 2016.

YAU, A. H.; YOSHIDA, E. M. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology** v. 28, n. 8, p. 445-451, 2014.

YOSHIDA, E. M. *et al.* Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p.41-45, 2015.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 2, p.228-234, 2014.

ZEUZEM, S. *et al.* Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p. 292-300, 2015.

ZHU, Y. Z. *et al.* How hepatitis C virus invades hepatocytes: the mystery of viral entry. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 13, p.3457-3467, 2014.

**CAPÍTULO 2: SEGURANÇA E EFICÁCIA DAS TERAPIAS LIVRES DE
INTERFERON PARA HEPATITE C CRÔNICA - META-ANÁLISES DE
MÚLTIPLOS TRATAMENTOS**

2.1 INTRODUÇÃO

As terapias para hepatite C crônica são bem conhecidas por proporcionarem uma quantidade significativa de eventos adversos. Por isso, a descontinuação do tratamento por motivos de segurança é um problema recorrente, especialmente em terapias baseadas no uso de IFN (SULKOWSKI *et al.*, 2011). Os primeiros antivirais de ação direta, BOC e TVR, são geralmente utilizados em combinação com PEG-IFN e RBV em terapias duplas/triplas, conduzem a descontinuação da terapia devido à complexidade do regime medicamentoso, falha virológica e interações medicamentosas (PARK; JIANG; LAWSON, 2014). Além disso, em muitos casos essas terapias não são suficientes para controle ou cura da doença (MAASOUMY *et al.*, 2013).

Poucos anos após a introdução dos primeiros DAA, uma segunda geração dessa classe de medicamentos começou a ser desenvolvida para promoverem tratamentos mais efetivos, toleráveis e seguros para hepatite C crônica. (LAWITZ *et al.*, 2014a; MOLINA *et al.*, 2015).

Como visto anteriormente, diversas terapias livres de IFN já estão sendo recomendadas por protocolos internacionais, como por exemplos o EASL (EASL, 2015) e o AASLD (AASLD, 2015). Esses protocolos geralmente são construídos a partir de informações provenientes de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises, os quais avaliam eficácia e segurança das terapias por desfechos como RVS, falha virológica, eventos adversos e motivos de descontinuação.

Na ausência de evidências obtidas por comparações diretas de ensaios clínicos (meta-análises diretas), comparações indiretas podem ser úteis na geração de informações para auxílio na tomada de decisão de profissionais da saúde. Como diversas terapias livres de IFN já foram apresentadas em ensaios clínicos, mas não foram comparadas diretamente a utilização de MTC pode derivar conclusões pelo uso do modelo bayesiano (JANSEN; NACI, 2013).

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo geral

Avaliar a segurança e eficácia de terapias livres de IFN no tratamento de hepatite C crônica.

2.2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança de novas terapias para hepatite C livres de interferon;
- Realizar análises estatísticas (meta-análises) a partir dos dados obtidos;
- Reunir as evidências encontradas e delinear possíveis riscos e benefícios das terapias.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 Critérios de inclusão

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e meta-análises - *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. A elaboração do acrônimo PICOS (população, intervenção, controle, desfechos (*outcomes*) e desenho do estudo (*study design*)), sugerido pela Cochrane, é utilizada como estratégia inicial para construção de um estudo de revisão sistemática e meta-análise de qualidade (HIGGINS; GREEN, 2011).

Nessa revisão sistemática foram incluídos os ECR publicados até fevereiro de 2016. Todos os idiomas foram contemplados com exceção daqueles cujos não estavam escritos em caracteres romanos. Os estudos incluídos deveriam abranger os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS, descritos a seguir:

1) População

A população selecionada foi representada por pacientes de qualquer idade e sexo, portadores do vírus da hepatite C crônica (genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6) sem nenhuma outra co-infecção.

2) Intervenção terapêutica

Qualquer terapia livre de IFN recomendadas para hepatite C contendo algum DAA de segunda geração, em qualquer regime posológico, tempo de tratamento e concentração.

3) Comparador

Esse estudo utilizou como controle outros DAA de segunda geração (comparação *head-to-head*) ou o placebo.

4) Outcomes (desfechos)

- Desfechos de segurança (eventos adversos e eventos adversos sérios);
- Desfechos de eficácia (RVS12, RVS4, RVR);
- Desfechos de tolerabilidade (descontinuações por EA ou falta de eficácia) e outras causas relatadas no estudo.

5) Desenho do estudo – *study design*

Foram incluídos nesse estudo ECR, duplo cegos (*double-blind*) ou abertos (*open label*).

2.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos ensaios que avaliaram terapias para hepatite C que apenas utilizavam IFN ou que não apresentavam desfechos de interesse. Ensaios não

randomizados, escritos em caracteres não romanos, que não abordassem hepatite C e outros tipos de estudos (*ascending dose*, relato de caso, *pools*, revisões, farmacocinética) também não foram incluídos nessa revisão sistemática.

2.3.3 Estratégia de busca

A busca por evidências de segurança e eficácia dos DAA em infectados pelo VHC foi realizada nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, MEDLINE (Pubmed), Scopus, Web of Science e IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*).

Para busca dos estudos foram utilizados os seguintes descritores: ensaio clínico (*clinical trial*), ensaio clínico randomizado (*randomized controlled trial*), randomizados (*random**), uso terapêutico (*therapeutic use*), hepatite C (*hepatitis C*), livre de interferon (*interferon-free*, *IFN-free*, *interferon free*, *PEG-free*, *PEG-IFN α*) combinados com os operadores booleanos AND e OR. A estratégia de busca completa está disponível no APÊNDICE 1. Também foi realizada uma busca manual, com objetivo de identificar estudos relevantes que não estavam presentes nas bases eletrônicas selecionadas. A busca manual foi feita por meio de consulta das referências dos estudos incluídos na revisão sistemática e na literatura cinzenta (como sites de buscas).

2.3.4 Seleção dos estudos

Após a busca nas bases de dados, as duplicatas foram descartadas. Foi feita uma análise de títulos e resumos de todos os estudos encontrados, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão definidos, para verificar os estudos possivelmente relevantes. Esta etapa foi realizada por dois revisores de forma independente e cega. Dessa forma, foi possível reduzir a possibilidade de exclusão de artigos importantes e o risco de viés, ou seja, uma diminuição do desvio da verdade que poderia afetar os resultados.

Uma reunião de consenso foi realizada pelos avaliadores a fim de observar discordâncias na seleção, e no caso da persistência de desacordos, foi necessária a consulta de um terceiro revisor.

Os estudos selecionados anteriormente foram lidos na íntegra. Aqueles que não se enquadraram com o objetivo proposto por este trabalho foram excluídos.

2.3.5 Síntese dos dados e meta-análise

Nessa etapa, as informações essenciais dos estudos elegíveis foram registradas em tabelas pré-elaboradas no *software* Excel, tais como:

- Dados dos estudos (desenho do estudo, local de condução, presença de financiamento e conflito de interesses);
- Dados basais (características da população estudada, duração do tratamento, dados sócio demográficos, grau da infecção);
- Segurança (EA relatados, óbitos, descontinuações, eventos sérios).
- Eficácia (RVS12, RVS4, RVR, falha virológica).

Para os desfechos de eficácia foram analisados os dados de resposta virológica o qual estão relacionados a não detecção do RNA viral no paciente infectado e falha virológica. RVS12 e RVS4 significam a não detecção do RNA viral respectivamente 12 e 4 semanas após o término do tratamento, enquanto que RVR é analisado na semana 4 durante o uso do tratamento. Por sua vez, a falha virológica pode ser entendida como o aparecimento do RNA viral após ter sido indetectável por um período, podendo ocorrer antes ou após o término do tratamento.

Quanto aos desfechos de segurança, o primeiro a ser medido foi a incidência QEA, o qual foi definido pelos investigadores dos estudos como qualquer ocorrência médica indesejável em um paciente ou investigação clínica, os quais fizeram uso de um produto farmacêutico. Esse evento não necessariamente tem relação direta com o tratamento. O segundo desfecho foi referente aos EAS, definido pelos investigadores dos estudos como sendo qualquer EA que resulta em morte, hospitalização, anomalia congênita ou algum risco de vida.

Os dados foram extraídos por dois avaliadores. Uma reunião foi realizada para comparar as análises obtidas e para corrigir possíveis discordâncias.

2.3.6 Avaliação metodológica e risco de viés dos estudos

A importância de uma revisão sistemática está relacionada com a qualidade dos estudos incluídos. A avaliação criteriosa é a etapa onde avalia-se todos estudos incluídos na revisão sistemática quanto à qualidade metodológica, buscando analisar

se os métodos e resultados obtidos são válidos para serem considerados (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Determinadas características dos estudos podem reduzir ao máximo o risco de viés, ou seja, diminuir a possibilidade de desvio da verdade que pode afetar os resultados (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013).

Para avaliar a relevância dos estudos quanto à qualidade metodológica, foram aplicados como instrumentos a Escala de Jadad e o Risco de Viés da Colaboração Cochrane.

O método desenvolvido por Jadad e colaboradores (1996) é formado por cinco perguntas, as quais devem ser respondidas de forma isolada para cada artigo selecionado (JADAD *et al.*, 1996):

1. O estudo foi descrito como randomizado?
2. O método de randomização é adequado?
3. O estudo foi descrito como duplo-cego?
4. O método de mascaramento foi usado adequadamente?
5. Foram descritas as perdas e desistências?

Cada pergunta deve ser respondida positivamente ou negativamente. Para cada “sim” soma-se um ponto. Em caso de resposta negativa, para as questões 2 e 4 retira-se um ponto, enquanto para as demais perguntas equivale a “zero”.

A qualidade metodológica foi analisada de acordo com os valores obtidos. Artigos com pontuação abaixo de três são considerados como de baixa qualidade metodológica, enquanto pontuação superiores ou iguais a três como de boa qualidade.

Já a Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) sugere uma ferramenta para avaliação de viés de ensaios clínicos, a qual está baseada em sete domínios:

1. Geração de sequência aleatória
2. Ocultação de alocação;
3. Cegamento dos profissionais e participantes
4. Cegamento de avaliadores de desfechos
5. Desfechos incompletos
6. Relato de desfecho seletivo
7. Outras fontes de viés

Cada domínio é classificado em três categorias: alto risco de viés, baixo risco de viés e risco de viés incerto. O *software Review Manager 5.3* possibilita a criação de imagens que sintetizam a avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos que foram incluídos na revisão sistemática.

2.3.7 Meta-análises de múltiplos tratamentos

MTC combina múltiplos ensaios clínicos utilizando o modelo bayesiano. É normalmente utilizada quando existem múltiplas opções de tratamento e quando a comparação direta não é possível. Dessa forma, permite comparações diretas, indiretas e mistas e cria uma rede com todas terapias. MTC é recomendada pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)* para auxiliar na tomada de decisões pelos cuidadores de saúde, além de poderem colaborar no desenvolvimento de protocolos clínicos (HOAGLIN *et al.*, 2011).

Para obtenção de medidas de efeito total foi utilizado um modelo de efeito randômico pelo método MCMC (Markov Chain Monte Carlo). O modelo de consistência foi usado para desenhar conclusões sobre a relativa eficácia e segurança das terapias, apresentado como valores de efeito de *odds ratio* (OR) e correspondente 95% de intervalo de credibilidade (*credible interval*, CrI). Para os desfechos de segurança, com base nas informações de consistência, as terapias foram ranqueadas de acordo com a probabilidade de serem terapias mais seguras (última posição do rank) ou terapias menos seguras (primeiras posições do rank), as quais podem conduzir a maiores incidências de QEA e EAS (JANSEN *et al.*, 2008; JANSEN *et al.*, 2011).

Para análise da inconsistência e robustez do modelo, utilizou-se o método conhecido como *Node-splitting*. Esse teste permite avaliar se os resultados diretos e indiretos em um determinado “nó” da rede de comparações estão em concordância ou não. As análises foram conduzidas por meio do *software Addis* versão 1.16.6 (*Aggregate Data Drug Information System*, <http://drugis.org/addis>) (DIAS *et al.*, 2010; VAN VALKENHOEF *et al.*, 2013).

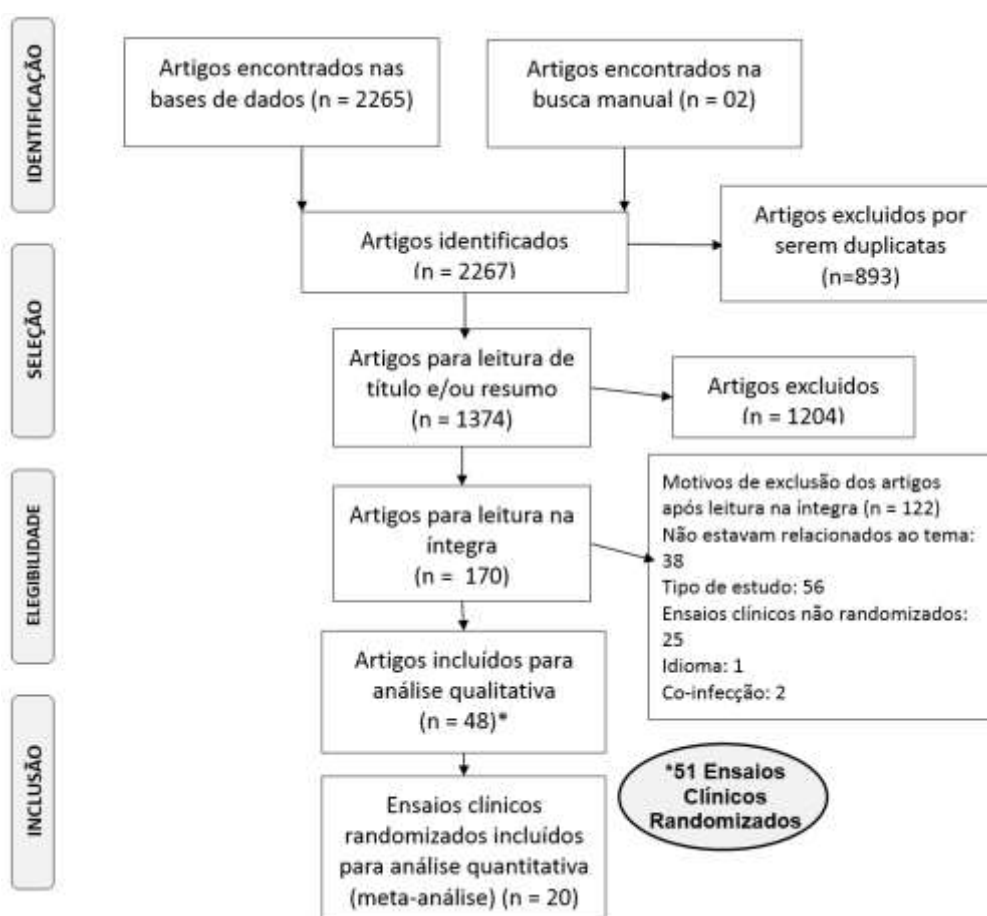
2.4 RESULTADOS

2.4.1 Resultados da revisão sistemática e características dos estudos incluídos

As estratégias de busca utilizadas para pesquisa nas bases de dados resultou em um total de 2265 estudos (Medline 668, IPA 27, Cochrane 212, Scopus 937 e Web of Science 421). Além disso, dois estudos foram incluídos por busca manual. Desse total (FIGURA 8), foram identificadas 893 duplicatas as quais foram excluídas e isso resultou em 1374 estudos para a próxima etapa. Após leitura de títulos e resumos, foram excluídos 1204 estudos. Os 170 estudos incluídos para a próxima fase foram lidos na íntegra. Os 170 estudos incluídos para a próxima fase foram lidos na íntegra.

A leitura integral dos estudos resultou na exclusão de 122 estudos por não obedecerem aos critérios estabelecidos (56 pelo desenho ou tipo do estudo, 38 por estarem relacionados a outros temas, 25 por serem ensaios clínicos não randomizados, 2 por apresentarem pacientes co-infectados e 1 pelo idioma). Dessa forma, 48 estudos foram incluídos para a síntese qualitativa (total de 51 ensaios clínicos randomizados).

FIGURA 8 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS.



A média de idade dos 13.089 pacientes incluídos nos 51 ECR foi de 52,7 anos. O tempo de duração de tratamento em sua maior parte foi de 12 semanas (66% dos estudos) ou 24 semanas (22%). Uma outra parcela dos pacientes receberam tratamento por 8 semanas (6%), 16 semanas (3%), 28 semanas (1,5%), 18 semanas (1%) e 40 semanas (0,5%).

Em relação aos genótipos, os ECR incluíram principalmente portadores dos genótipos 1 (76%), porém outra parte dos pacientes possuíam outros genótipos: 8% genótipo 2; 11% genótipo 3; 4% genótipo 4; 0,2% genótipo 5 e 0,5% genótipo 6. Quanto à presença de cirrose, 80% dos pacientes não eram cirróticos.

Ao todo, 17 ECR incluíram apenas pacientes virgens de tratamento e 10 ECR tinham como critério de inclusão avaliar apenas pacientes previamente tratados com alguma terapia para hepatite C. Os demais estudos apresentavam os dois tipos de pacientes.

O TABELA 1 apresenta as características demográfica dos estudos incluídos. As referências completas dos estudos incluídos na revisão sistemática são apresentadas no APÊNDICE 2.

TABELA 1 - DADOS BASAIS DOS PACIENTES REFERENTE AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

continua

Autor	Nome do estudo	Terapia	Placebo	Tempo de tratamento (semanas)	Local de estudo	População	Gênero Mascu-lino (%)	Média Idade (anos)	VHC Genótipo	Cirróticos (%)	PT (%)
Andreone, 2014	PEARL-II	PrOD ± RBV	Não	12	> 2 países	186	55%	54,2	1b	0%	100%
Chayama, 2015	-	PrO	Não	12 ou 24	Japão	110	46%	61,6	1b (66%) e 2 (33%)	0%	100%
Dore, 2016	MALACHITE I	PrOD ± RBV	Não	12	> 2 países	236	53%	46,4	1a (30%) e 1b (70%)	0%	0%
Feld, 2014	SAPPHIRE-I	PrOD + RBV	Sim	12	> 2 países	631	54%	50,3	1a (67%) e 1b (32%)	0%	0%
Ferenci, 2014	PEARL-IV	PrOD ± RBV	Sim**	12	> 2 países	305	65%	51,5	1a	0%	0%
Ferenci, 2014	PEARL-III	PrOD ± RBV	Sim **	12	> 2 países	419	46%	48,8	1b	0%	0%
Hézode, 2015	PEARL- I	PrO ± RBV	Não	12	> 2 países	135	65%	48	4	0%	36%
Kowdley, 2014	AVIATOR	PrOD ± RBV	Não	12	> 2 países	571	55%	50,6	1a	0%	23%
Kumada, 2015	GIFT-I	PrO	Sim ***	12 ou 24	Japão	321	39%	61,3	1b	0%	35%
Poordad, 2014	TURQUOISE-II	PrOD + RBV	Não	12 ou 24	> 2 países	380	70%	56,8	1a (69%) e 1b (31%)	100 %	58%
Zeuzem, 2014	SAPPHIRE-II	PrOD + RBV	Sim	12	> 2 países	394	57%	53,3	1a (58%) e 1b (41%)	0%	100%
Foster, 2015	-	SOF + RBV	Não	16 ou 24	> 2 países	395	66%	50	3 (52%) e 2	35%	54%
Gane, 2013	ELECTRON	SOF ± RBV	Não	12	Nova Zelândia	55	61%	46,7	1 (63%), 2 e 3	0%	18%
Jacobson, 2013	POSITRON	SOF + RBV	Sim	12	> 2 países	278	54%	52	3 (49%) e 2	16%	100%
Jacobson, 2013	FUSION	SOF + RBV	Não	12 ou 16	> 2 países	201	69%	54	3 (63%) e 2	34%	100%

TABELA 1 - DADOS BASAIS DOS PACIENTES REFERENTE AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

continuação

Autor	Nome do estudo	Terapia	Placebo	Tempo de tratamento (semanas)	Local de estudo	População	Gênero Mascu-lino (%)	Média Idade (anos)	VHC Genótipo	Cirróticos (%)	PT (%)
Kwo, 2015	OPTIMIST-1	SOF + SMV	Não	8 ou 12	EUA e Canadá	310	54%	56	1a (75%) e 1b (25%)	0%	30%
Lalerazi, 2013	QUANTUM	SOF + RBV	Sim	12 ou 24	ND	76	52%	51	1a (60%), 1b, 2 e 3	6%	0%
Lawitz, 2014	COSMOS	SOF + SMV ± RBV	Não	12 ou 24	EUA	167	64%	56,7	1a (78%) e 1b (22%)	0%	76%
Ruane, 2015	-	SOF + RBV	Não	12 ou 24	EUA	60	68%	54	4	23%	53%
Osinusi, 2013	SPARE	SOF + RBV	Não	24	EUA	50	66%	54,5	1a (72%) e 1b (28%)	22%	0%
Zeuzem, 2014b	VALENCE	SOF + RBV	Sim	12 ou 24	> 2 países	419	59%	50,2	3 (78%) e 2	21%	58%
Shiha, 2014	-	SOF + RBV	Não	12 ou 24	Egito	103	67%	46,5	4 (90%)	16%	52%
Curry, 2015	ASTRAL-4	SOF + VEL ± RBV	Não	12 ou 24	EUA	267	69%	58	1a (59%), 1b, 2, 3, 4 e 6	100%	55%
Feld, 2015b	ASTRAL-1	SOF + VEL	Sim	12	> 2 países	740	60%	53,5	1a (34%), 1b, 2, 4, 5 e 6	19%	31%
Lai, 2016	-	SOF + RBV	Não	12, 16 ou 24	Hong Kong	31	58%	43	1b (64%) e 6a	13%	0%
Doss, 2015	-	SOF + RBV	Não	12 ou 24	Egito	103	67%	47	4	16%	52%
Foster, 2015b	ASTRAL-2	SOF + VEL ou RBV	Não	12	EUA	266	59%	57	2	13%	14%
Foster, 2015b	ASTRAL-3	SOF + VEL ou RBV	Não	12	> 2 países	552	62%	49,5	3	29%	25%
Everson, 2014	-	DAC + ASU + BEC	Não	12 ou 24	2 países	66	59%	50	1a (75%) e 1b	0%	0%
Manns, 2014	HALLMARK-DUAL	DAC + ASU	Sim	12 ou 24	> 2 países	307	50%	54,5	1b	16%	0%
Lok, 2014	-	DAC + ASU	Não	24	> 2 países	38	63%	55,5	1b	0%	100%
Hassanein, 2015	-	DAC + ASU + BEC	Não	12	EUA	21	62%	53	4	10%	0%

TABELA 1- DADOS BASAIS DOS PACIENTES REFERENTE AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

continuação

Autor	Nome do estudo	Terapia	Placebo	Tempo de tratamento (semanas)	Local de estudo	População	Gênero Mascu-lino (%)	Média Idade (anos)	VHC Genótipo	Cirróticos (%)	PT (%)
Muir, 2015	UNITY-2	DAC + ASU + BEC ± RBV	Não	12	> 2 países	202	66%	58,7	1a (74%) e 1b	100 %	45%
Sulkowski, 2014	A1444040	SOF + DAC ± RBV	Não	12 ou 24	EUA	211	52%	54,2	1 (80%), 2 e 3	0%	20%
Zeuzem, 2016	-	DAC + SMV ± RBV	Não	12	>2 países	147	46%	55,5	1b	17%	29%
Afdhal, 2014	ION-2	SOF + LED ± RBV	Não	12 ou 24	EUA	440	65%	56	1a (79%) e 1b	20%	100%
Afdhal, 2014b	ION-1	SOF + LED ± RBV	Não	12 ou 24	> 2 países	865	59%	52,5	1a (79%) e 1b	16%	0%
Bourlière, 2015	SIRIUS	SOF + LED ± RBV	Sim**	12 ou 24	França	155	73%	56,5	1a (64%) e 1b	100 %	100%
Gane, 2014	-	SOF + LED ± GS-9669 ± RBV	Não	6 ou 12	Nova Zelândi a	19	59%	59	1a (79%) e 1b	100 %	100%
Lawitz, 2014	LONESTAR	SOF + LED ± RBV	Não	8 ou 12	Esta-dos Unidos	100	66%	50	1a (87%) e 1b	22%	40%
Mizokami, 2015	-	SOF + LED ± RBV	Não	12	Japão	341	41%	59,5	1b (97%) e 1a	22%	51%
Kowdley, 2014b	ION-3	SOF + LED ± RBV	Não	8 ou 12	EUA	647	58%	52,3	1a (80%) e 1b	0%	0%
Charlton, 2015	-	SOF + LED + RBV	Não	12 ou 24	EUA	337	78%	59,5	1a (70%) e 1b	100 %	77%
Feld, 2015	MATTERHOR N	Danoprevir/ritonavir +mericitabine + RBV	Não	24	> 2 países	129	75%	49,4	1a (57%) e 1b	0%	100%
Lawitz, 2015	C-WORTHY	GRA + ELB ± RBV	Não	12 ou 18	ND*	253	59%	56,3	1a (64%) e 1b	48%	51%
Sulkowski, 2015	C-WORTHY	GRA + ELB ± RBV	Não	8 ou 12	ND*	159	53%	51,6	1a (70%) e 1b	0%	0%
Wyles, 2014	-	LED + vedoprevir + tegobuvir + RBV	Não	12 ou 24	ND	110	52%	47	1a (72%) e 1b	0%	0%
Zeuzem, 2013b	SOUND-C2	Faldaprevir + deleobuvir + RBV	Não	16, 28 ou 40	> 2 países	362	51%	47,6	1b (59%) e 1a	9%	0%

TABELA 1 - DADOS BASAIS DOS PACIENTES REFERENTE AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

conclusão

Autor	Nome do estudo	Terapia	Placebo	Tempo de tratamento (semanas)	Local de estudo	População	Gênero Mascu-lino (%)	Média Idade (anos)	VHC Genótipo	Cirróticos (%)	PT (%)
Gane, 2014b	C-SPIRIT	GRA + RBV	Não	12 ou 24	ND	26	65%	43,2	1b (54%) e 1a	0%	0%
Gane, 2015	INFORM-SVR	Mericitabine + Danoprevir/r ± RBV	Sim**	12 ou 24	> 2 países	169	52%	49,1	1a (67%) e 1b	0%	0%
Roth, 2015	C-SURFER	GRA + ELB	Sim	12	> 2 países	224	71%	55,8	1a (50%) e 1b	6%	20%

FONTE: O autor (2016).

Abreviações: PT, previamente tratados; ND, não divulgado; EUA, Estados Unidos.

Nota: *Estudos que não divulgaram local de realização do estudo, porém mencionaram que são multicêntricos. As referências completas desta tabela são apresentadas no APÊNDICE 2.

Nota 2: Na coluna terapia, “±” representou que um grupo de pacientes foi tratado com todas terapias descritas, enquanto um outro grupo não recebeu a terapia apresentada após o ±. Exemplo: SOF + DAC ± RBV, um grupo de pacientes recebeu SOF + DAC + RBV, enquanto um segundo grupo de pacientes recebeu apenas SOF + DAC

** Placebo referente apenas a RBV

*** Placebo usado antes do período *open label* (aberto).

Os ensaios clínicos incorporados nessa revisão sistemática foram em sua maior parte multicêntricos, realizados principalmente nos Estados Unidos (pelo menos 32 estudos) e Europa (24 estudos). Outros continentes também estiveram presentes nos ensaios clínicos, como apresentados na FIGURA 9.

FIGURA 9 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA QUANTIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS POR CONTINENTE.



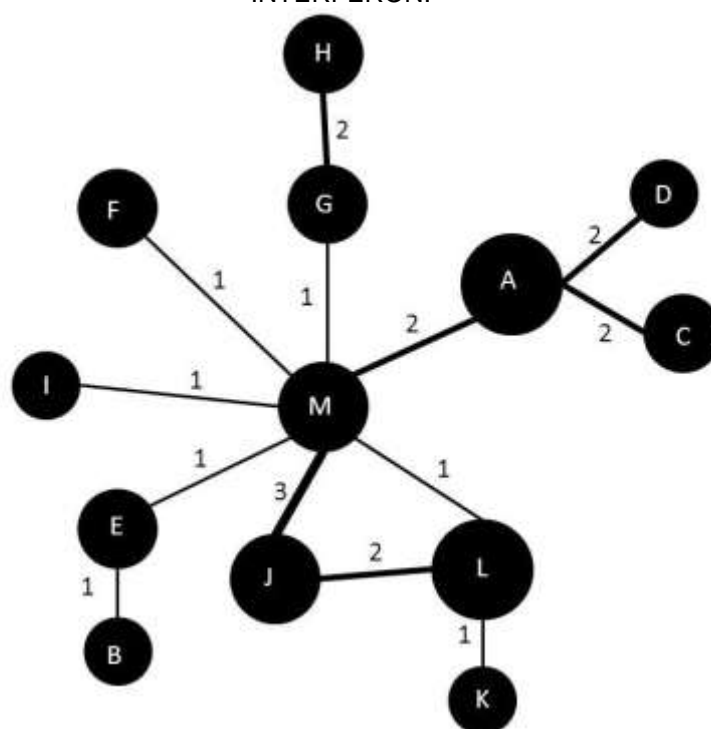
FONTE: Adaptado de CARDOSO (2015)

As seguintes terapias livres de interferon estava disponíveis para síntese quantitativa: paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir (PrOD); paritaprevir + ritonavir + ombitasvir (PrO); sofosbuvir + velpatasvir (SOF + VEL); monoterapia de sofosbuvir (SOF); sofosbuvir + ledipasvir (SOF + LED); asunaprevir + daclatasvir (ASU + DAC); elbasvir + grazoprevir (ELB + GRA); e placebo (PLA). Em alguns casos essas terapias foram combinadas com RBV e também foram incluídas para análise.

2.4.2 Meta-análises de múltiplos tratamentos: qualquer evento adverso

Uma rede (FIGURA 10) foi construída para o desfecho QEA (principal desfecho de segurança), onde foram utilizadas todas terapias citadas anteriormente (algumas estavam combinadas com RBV ou não), totalizando 13 terapias descritas em 18 estudos para análise. As referências completas dos estudos incluídos nesta meta-análise são apresentadas no APÊNDICE 3.

FIGURA 10 – REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS ENTRE AS TERAPIAS LIVRES DE INTERFERON.



FONTE: O autor (2016).

A - PrOD + RBV; B - PrO + RBV; C - PrOD + PLA; D - PrOD; E - PrO; F - ASU + DAC; G - ELB + GRA; H - ELB + GRA + RBV; I - LED + SOF + PLA; J - SOF + RBV; K - SOF + VEL + RBV; L - SOF + VEL; M - PLA. Cada círculo representa uma terapia incluída na rede, a diferença entre o diâmetro dos círculos representa os diferentes tamanhos populacionais de cada terapia. As linhas retratam a comparação direta entre as terapias. Os números e espessura de cada linha equivalem ao número de ensaios clínicos envolvidos em cada comparação direta.

A partir dessa rede de comparações e feitas as análises em MTC, conforme FIGURA 11, algumas diferenças estatísticas significativas foram observadas. ELB + GRA e placebo apresentaram menor incidência de EA comparada a PrOD + RBV (respectivamente, OR com 95% CrI de 4,09 [1,17–14,09] e 2,40 [1,19–4,77]) e SOF + RBV (OR com 95% CrI de 0,22 [0,07–0,72] e 2,69 [1,53–4,80]). Além disso, ELB + GRA foi mais segura do que SOF + VEL + RBV (OR 0,19 [95% CrI 0,03–0,98]). PrOD + PLA teve menor quantidade de EA que PrOD + RBV (OR 2,14 [95% CrI 1,09–4,44]). Por fim, SOF + RBV teve maior incidência de EA do que SOF + VEL (OR 2,07 [95% CrI 1,13–3,79]).

As MTC também permitem que um ranking seja montado (TABELA 2). ELB + GRA, com (50%) ou sem RBV (36%), seguido de placebo (28%), tiveram maiores probabilidades de serem as terapias mais seguras, promovendo menos EA. De forma contrária, PrO + RBV, SOF + VEL + RBV e SOF + RBV apresentaram-se com as terapias com maiores probabilidades de incidência de EA.

TABELA 2 - RANKING PARA O DESFECHO QEA.

Drugs	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13
B	0,44	0,17	0,09	0,07	0,06	0,05	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
K	0,29	0,21	0,12	0,1	0,08	0,07	0,05	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
J	0,07	0,21	0,26	0,21	0,13	0,07	0,03	0,01	0	0	0	0	0
A	0,06	0,14	0,19	0,21	0,18	0,12	0,06	0,02	0,01	0	0	0	0
F	0,09	0,14	0,14	0,14	0,13	0,12	0,08	0,05	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01
E	0	0,04	0,07	0,1	0,14	0,17	0,16	0,12	0,08	0,05	0,04	0,02	0,01
L	0	0	0,01	0,03	0,06	0,1	0,17	0,2	0,17	0,13	0,08	0,03	0,02
D	0	0,01	0,02	0,03	0,06	0,09	0,12	0,14	0,13	0,13	0,13	0,07	0,06
C	0	0,01	0,01	0,02	0,04	0,07	0,1	0,13	0,15	0,14	0,16	0,08	0,08
I	0,04	0,06	0,08	0,08	0,09	0,1	0,11	0,1	0,08	0,07	0,09	0,04	0,05
M	0	0	0	0	0	0,01	0,03	0,08	0,2	0,3	0,28	0,08	0,03
H	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,11	0,36	0,23
G	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,08	0,29	0,5

FONTE: O autor (2016).

A: PrOD + RBV; B: PrO + RBV; C: PrOD + PLA; D: PrOD; E: PrO; F: ASU + DAC; G: ELB + GRA; H: ELB + GRA + RBV; I: LED + SOF + PLA; J: SOF + RBV; K: SOF + VEL + RBV; L: SOF + VEL; M: PLA. O ranking para cada terapia representa a probabilidade de cada terapia ocupar a posição de 1 a 13, onde o ranking 1 é a pior (maior probabilidade de ocasionar QEA) e o ranking 13 é o melhor (menor probabilidade de causar QEA).

A análise de *Node-splitting* apresentou-se consistente, com valores de p superiores a 0,05 (TABELA 3), o que demonstra a robustez da rede para esse desfecho.

TABELA 3 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE QEA.

Comparação	Efeito na direta	Efeito na indireta	Efeito na mista	Valor de P
RBV + Sofosbuvir, Sofosbuvir + Velpatasvir	-0,60 (-1,33, 0,13)	-1,05 (-2,22, 0,13)	-0,73 (-1,33, -0,12)	0,43
RBV + Sofosbuvir, placebo	-1,12 (-1,81, -0,44)	-0,64 (-1,91, 0,64)	-0,99 (-1,57, -0,43)	0,44
Sofosbuvir + Velpatasvir, placebo	-0,07 (-1,05, 0,96)	-0,55 (-1,50, 0,45)	-0,26 (-0,93, 0,39)	0,42

FONTE: O autor (2016). Nota: os valores representam logaritmo de OR e intervalo de credibilidade para cada comparação. Um valor de $p < 0,05$ representa uma significância estatística.

2.4.3 Meta-análises de múltiplos tratamentos: eventos adversos sérios

Inicialmente a meta-análise para EAS estava apresentando resultados de inconsistência *Node-splitting* significativos, o que poderia diminuir a confiabilidade dos resultados. Para garantir confiabilidade e robustez da análise, 3 terapias foram excluídas em relação a análise anterior (PrO e SOF + VEL com ou sem RBV). Isso pode ter acontecido provavelmente por escassez de estudos para estas terapias.

A meta-análise EAS, o segundo desfecho de segurança avaliado, foi construída com 10 terapias descritas em 14 estudos. As referências completas dos estudos incluídos nesta meta-análise são apresentadas no APÊNDICE 4.

Como demonstra a FIGURA 12, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os regimes incluídos e por isso o ranking não foi construído. Para esse desfecho, devido a configuração da rede, não houve possibilidade de análise de *Node-splitting*.

FIGURA 12 - ANÁLISE DE CONSISTÊNCIA BASEADO NOS RESULTADOS DA MTC EAS.

A									
0,96 (0,12, 12,64)	B								
1,91 (0,40, 13,44)	2,19 (0,11, 30,27)	C							
0,95 (0,18, 6,35)	0,96 (0,07, 10,64)	0,48 (0,04, 5,51)	D						
0,78 (0,01, 65,13)	0,77 (0,01, 95,04)	0,39 (0,00, 39,40)	0,79 (0,01, 80,71)	E					
10,93 (0,65, 629,99)	11,66 (0,23, 929,08)	5,82 (0,18, 365,40)	10,25 (0,42, 878,74)	13,20 (0,56, 624,87)	F				
11,77 (0,30, 774,50)	12,28 (0,13, 1244,65)	6,31 (0,10, 449,48)	10,86 (0,21, 1074,13)	14,72 (0,23, 1088,76)	1,01 (0,10, 8,15)	G			
0,71 (0,01, 44,46)	0,71 (0,01, 67,97)	0,36 (0,01, 29,11)	0,81 (0,01, 63,37)	0,85 (0,01, 71,48)	0,07 (0,00, 1,73)	0,07 (0,00, 3,79)	H		
4,75 (0,36, 248,90)	5,55 (0,15, 375,51)	2,65 (0,11, 160,48)	4,71 (0,24, 320,09)	6,56 (0,33, 284,96)	0,46 (0,05, 4,65)	0,42 (0,03, 13,41)	6,88 (0,40, 276,40)	I	
7,42 (0,98, 345,10)	9,33 (0,31, 471,35)	4,18 (0,20, 198,16)	8,10 (0,56, 420,13)	10,20 (0,81, 380,58)	0,77 (0,12, 5,26)	0,70 (0,06, 16,18)	10,94 (0,89, 619,08)	1,58 (0,45, 7,33)	J

FONTE: O autor (2016).

A: PrOD + RBV; B: PrO + RBV; C: PrOD + PLA; D: PrOD; E: ASU + DAC; F: ELB + GRA; G: ELB + GRA + RBV; H: LED + SOF + PLA; I: SOF + RBV; J: PLA. As terapias das linhas foram comparadas com as terapias das colunas e cada célula representa a estimativa de efeito (apresentado como OR com 95% de intervalo de credibilidade). Resultados significativos são sublinhados.

2.4.4 Meta-análises de múltiplos tratamentos: desfechos de eficácia

Inicialmente, teve-se como objetivo realizar MTC com desfechos de eficácia incorporando todas as terapias mencionadas anteriormente. Não foi possível a formação de uma rede para esses desfechos, pois a grande maioria dos estudos não apresentaram dados de eficácia do placebo e não foram encontrados estudos de comparação direta (*head-to-head*) com as diferentes terapias.

Os desfechos de eficácia não puderam ser analisados por meio de meta-análises. Dessa forma, para análises de todas as terapias foi possível apenas a realização de análises qualitativas dos ECR (TABELA 4).

TABELA 4 – RESULTADOS DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA. continua

Estudo (Autor, ano)	Terapia	N	RVR (%)	RVS4 (%)	RVS12 (%)	FVDT (%)	FVAT (%)
Andreone, 2014	PrOD + RBV	91	95,6	94,5	96,5	0,0	0,0
	PrOD	95	95,8	95,8	100,0	0,0	0,0
Chayama, 2015	PrO	110	95,5	87,3	86,4	9,1	0,9
Dore, 2016	PrOD + RBV	153	NR	NR	98,0	1,3	0,7
	PrOD	83	NR	NR	97,6	1,2	0,0
Feld, 2014	PrOD + RBV	473	99,3	NR	96,2	0,2	1,5
	Placebo	158	NR	NR	NR	NR	0,0
Ferenci, 2014 (PEARL - IV)	PrOD + RBV	100	NR	NR	97,0	1,0	1,0
	PrOD + placebo	205	NR	NR	90,2	2,9	4,9
Ferenci, 2014 (PEARL - III)	PrOD + RBV	210	NR	NR	99,5	0,5	0,0
	PrOD + placebo	209	NR	NR	99,0	0,0	0,0
Hezode, 2015	PrO	44	97,7	93,2	90,9	2,3	4,5
	PrO + RBV	91	98,9	100,0	100,0	0,0	0,0
Kumada, 2015	PrO	215	96,7	95,3	95,0	0,5	2,3
	Placebo	106	NR	NR	NR	NR	NR
Kowdley, 2014	PrOD + RBV	327	NR	NR	93,9	1,2	4,0
	PrD + RBV	41	NR	NR	85,4	2,4	9,8
	PrO + RBV	124	NR	NR	90,3	0,8	9,7
	PrOD	79	NR	NR	91,1	1,3	6,3
Poordad, 2014	PrOD + RBV	380	NR	NR	93,7	1,1	3,4
Zeuzem, 2014	PrOD + RBV	297	NR	NR	96,3	0,0	2,4
	Placebo	97	NR	NR	NR	NR	NR
Foster, 2015	SOF + RBV	395	NR	79,7	78,7	0,5	19,2

TABELA 4 – RESULTADOS DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA. continuação

Estudo (Autor, ano)	Terapia	N	RVR (%)	RVS4 (%)	RVS12 (%)	FVDT (%)	FVAT (%)
Gane, 2013	SOF	10	100,0	60,0	60,0	0,0	40,0
	SOF + RBV	45	100,0	73,3	71,1	0,0	28,9
Jacobson, 2013 (Positron)	Placebo	71	0,0	0,0	0,0	NR	NR
	SOF + RBV	207	99,0	83,0	77,7	NR	20,0
Jacobson, 2013 (Fusion)	SOF + RBV	195	97,4	66,1	31,3	0,0	0,0
Kwo, 2015	SOF + SMV	310	NR	NR	89,7	0,0	10,0
Lalezari, 2013	SOF + RBV	50	100,0	56,0	54,0	NR	NR
	Placebo	26	NR	NR	NR	NR	NR
Lawitz, 2014b	SOF + SMV + RBV	108	NR	NR	90,7	0,0	NR
	SOF + SMV	59	NR	NR	94,9	0,0	NR
Ruane, 2015	SOF + RBV	60	NR	NR	80,0	1,7	18,3
Osinusi, 2013	SOF + RBV	50	96,0	64,0	58,0	0,0	34,0
Zeuzem, 2014b	Placebo	85	0,0	0,0	0,0	0,0	NR
	SOF + RBV	334	99,1	87,1	85,0	0,3	12,9
Shiha, 2014	SOF + RBV	103	NR	NR	83,5	NR	NR
Curry, 2015	SOF + VEL	180	NR	NR	84,4	0,6	10,6
	SOF + VEL + RBV	87	NR	NR	94,3	1,1	3,4
Feld, 2015b	SOF + VEL	624	90,4	NR	99,0	0,0	0,3
	Placebo	116	0,0	NR	0,0	NR	0,0
Doss, 2015	SOF + RBV	103	NR	NR	83,5	0,0	15,5
Foster, 2015b (ASTRAL 2)	SOF + VEL	134	90,0	99,0	99,0	0,0	0,0
	SOF + RBV	132	90,0	96,0	94,0	0,0	5,0
Foster, 2015b (ASTRAL 3)	SOF + VEL	277	91,0	97,0	95,0	0,0	4,0
	SOF + RBV	275	87,0	82,0	80,0	0,4	14,0
Everson, 2014	DAC + ASU + BEC	66	97,0	92,4	92,4	3,0	1,5
Lok, 2014	DAC + ASU	38	60,5	76,3	71,1	21,1	2,6
Manns, 2014	DAC + ASU	205	83,0	NR	90,0	3,0	3,0
	Placebo	102	NR	NR	NR	NR	NR
Muir, 2015	DAC + ASU + BEC	102	NR	NR	90,0	1,0	8,8
	DAC + ASU + BEC + RBV	100	NR	NR	96,0	1,0	1,0
Hassanein, 2015	DAC + ASU + BEC	21	100,0	81,0	90,5	NR	NR
Sulkowski, 2014	SOF -> DAC + SOF	31	87,1	93,5	93,5	NR	NR
	DAC + SOF	90	80,0	98,9	98,9	NR	NR
	DAC + SOF + RBV	90	73,3	93,3	94,4	NR	NR
Zeuzem, 2016	DAC + SMV	76	76,3	NR	80,3	10,5	3,9
	DAC + SMV	71	73,2	NR	80,3	9,9	2,8
Afdhal, 2014	SOF + LED	218	99,5	97,2	96,3	0,0	3,2
	SOF + LED + RBV	222	99,1	97,7	97,7	0,5	1,8
Afdhal, 2014b	SOF + LED	431	100,0	99,3	98,6	0,2	0,5
	SOF + LED + RBV	434	99,5	98,6	98,1	0,0	0,0

TABELA 4 – RESULTADOS DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Estudo (Autor, ano)	Terapia	N	RVR (%)	RVS4 (%)	RVS12 (%)	conclusão	
						FVDT (%)	FVAT (%)
Bourliere, 2015	Placebo	77	NR	NR	NR	NR	NR
	SOF + LED	78	NR	97,4	97,4	0,0	2,5
Gane, 2014	SOF + LED	10	80,0	80,0	70,0	0,0	30,0
	SOF + LED + RBV	9	66,7	100,0	100,0	0,0	0,0
Lawitz, 2014	SOF + LED	58	98,3	98,3	94,8	0,0	3,4
	SOF + LED + RBV	42	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
Mizokami, 2015	SOF + LED	171	NR	100,0	100,0	0,0	0,0
	SOF + LED + RBV	170	NR	98,0	98,0	0,0	0,6
Kowdley, 2014b	SOF + LED	215	100,0	96,0	94,0	0,0	5,1
	SOF + LED + RBV	432	99,5	96,2	94,8	0,0	2,8
Charlton, 2015	SOF + LED + RBV	337	86,5	94,3	91,5	0,0	3,9
Feld, 2015	DAN/r + MER + RBV	129	NR	NR	38,5	NR	NR
Gane, 2015	DAN/r + MER+ RBV	83	NR	NR	34,9	NR	NR
	DAN/r +MER + PLA	86	NR	NR	2,3	NR	NR
Lawitz, 2015	GRA + ELB + RBV	128	NR	NR	95,3	0,8	1,6
	GRA + ELB	125	NR	NR	94,4	0,8	4,8
Sulkowski, 2015	GRA + ELB + RBV	115	NR	NR	89,6	0,9	6,1
	GRA + ELB	44	NR	NR	97,7	0,0	2,3
Wyles, 2014	LED + VED + TEG + RBV	110	NR	78,2	70,0	17,3	10,9
Zeuzem, 2013b	FAL + DEL + RBV	316	NR	NR	59,8	17,7	4,1
Zeuzem, 2015	FAL + DEL + RBV	46	NR	NR	39,1	41,3	4,3
Gane, 2014b	GRA + RBV	26	A coleta de dados não foi possível para os desfechos de eficácia				
Roth, 2015	GRA + ELB	111					
	Placebo	113					

FONTE: O autor (2016).

Abreviações: NR, não relatado; FVDT, falha virológica durante o tratamento; FVAT, falha virológica após o tratamento; BEC, beclabuvir; DAN/r, danoprevir/ritonavir; MER, mericitabine; VED, vedoprevir; TEG, tegobuvir; FAL, faldaprevir; DEL, deleobuvir; PLA, placebo.

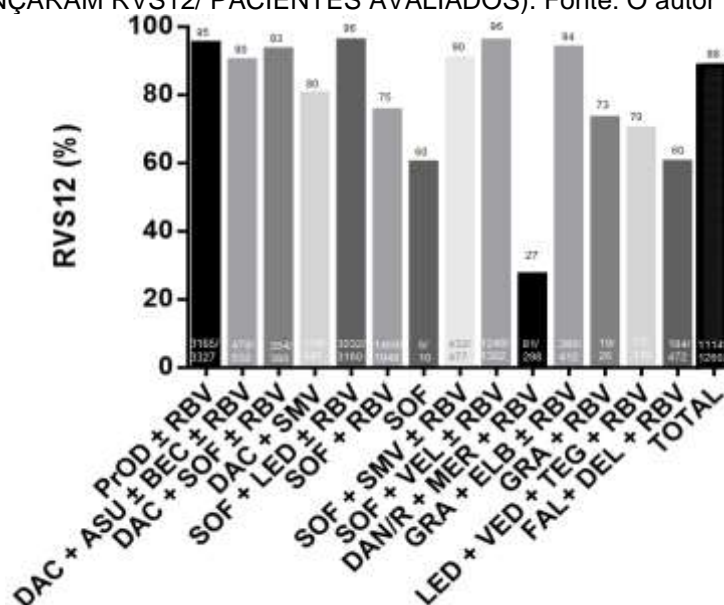
Dos 11.964 pacientes que receberam alguma das terapias livres de IFN para hepatite C crônica e tiveram RVS12 avaliado, 10.595 (88,6%) alcançaram a RVS12. Esse índice (principal desfecho de eficácia para as terapias livres de IFN) é bastante superior à média de RVS alcançado pelas terapias antigas que tinham como base o uso de IFN (40-50% para o genótipo 1) (CAMMA *et al.*, 2012; SHAHID *et al.*, 2016).

As cinco terapias que apresentaram melhores desempenhos (superiores a 93%) para o desfecho RVS12 foram: SOF + LED ± RBV; SOF + VEL ± RBV; ProD ± RBV; GRA + ELB ± RBV; e DAC + SOF ± RBV. Todas essas

combinações já estão disponíveis nos principais protocolos internacionais e são utilizadas na prática clínica na Europa e Estados Unidos.

Por sua vez, alguns ensaios apresentaram índices de RVS12 inferiores a 60%. As terapias SOF + RBV avaliadas nos estudos de Jacobson et al. (2013), Lalezari et al. (2013) e Osinusi et al. (2013) tiveram valores entre 50-60%. Apesar disso, outros estudos avaliaram esta mesma terapia e tiveram índices superiores a 70% (Foster, 2015; Gane, 2013; Ruane, 2015; Shiha, 2014). A terapia danoprevir/ritonavir + mericitabine ± RBV avaliadas nos estudos de Feld et al. (2015) e Gane et al. (2015) tiveram RVS12 inferiores a 50%. Esta última terapia não está incorporada atualmente em nenhum dos principais protocolos internacionais, provavelmente pelo baixo sucesso terapêutico obtido nos ensaios clínicos.

FIGURA 13. TAXA DE RVS12 POR TERAPIA E AVALIAÇÃO TOTAL (PACIENTES QUE ALCANÇARAM RVS12/ PACIENTES AVALIADOS). Fonte: O autor (2016)



Um total de 6.548 e 6.023 tiveram RVR e RVS4 avaliados após receberem algumas das terapias livres de IFN. Desse total, respectivamente 6.170 (94%) e 5.518 (91%) alcançaram essas respostas. A importância de uma rápida resposta está associada a um elevado valor preditivo positivo para a obtenção de RVS

Além disso, foi visto um baixo número de falha virológica nos pacientes que receberam alguma das terapias livres de IFN para hepatite, sendo 1,5% durante o tratamento (174 de 11.074 pacientes avaliados) e 4,8% após término do tratamento (536 de 11.114 pacientes avaliados).

2.4.5 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad

A avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta de Jadad teve um média de 3 (TABELA 5), ou seja, de forma geral os estudos selecionados na revisão sistemática apresentaram uma boa qualidade metodológica. Ao todo, 36 ECR tiveram pontuação maior ou igual a 3 e outros 17 tiveram pontuação inferior a 3.

TABELA 5 - ESCALA DE JADAD

Pontuação Jadad	ECRs que pontuaram
1	0
2	17
3	26
4	6
5	4
Média	3

Nota: Pontuação ≥ 3 indica boa qualidade metodológica. FONTE: O autor (2016).

Todos estudos foram randomizados e descreveram perda de dados, mas 17 não descreveram o método de randomização de forma adequada. 42 ECR eram abertos e dos 11 ensaios duplos cegos, apenas 4 descreveram o método de cegamento de profissionais e pacientes adequadamente.

2.4.6 Avaliação do risco de viés da Cochrane

Em relação ao instrumento de viés da Cochrane (FIGURAS 13 e 14), os estudos falharam principalmente nos pontos de cegamento de participantes, profissionais e desfechos. Os pontos de geração de sequência aleatória, relato de desfechos seletivo e desfechos incompletos tiveram de forma geral baixo risco de viés. Todos os estudos foram financiados pela indústria farmacêutica, com exceção do estudo Shiha et al. (2014) que não informou se houve financiamento ou não.

FIGURA 14 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE



FONTE: adaptado de REVIEW MANAGER (2014).

FIGURA 15 – AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISO DE VIÉS PELA FERRAMENTA COCHRANE APRESENTADA PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.

	A	B	C	D	E	F	G
Aldhal, 2014	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Aldhal, 2014b	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Andreone, 2014	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Bourlière, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Charlton, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Chayama, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Curry, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Dore, 2016	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Doss, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Everson, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Feld, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Feld, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Feld, 2015b	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ferenci, 2014 (PEARL III)	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ferenci, 2014 (PEARL IV)	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Foster, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Foster, 2015b (ASTRAL2)	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Foster, 2015b (ASTRAL 2)	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Gane, 2013	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Gane, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Gane, 2014b	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Gane, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Hassanein, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Hezode, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Jacobson, 2013 (Fusion)	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Jacobson, 2013 (positron)	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Kowdley, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Kowdley, 2014b	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Kumada, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Kwo, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lai, 2016	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lalezari, 2013	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lawitz, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lawitz, 2014b	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lawitz, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Lok, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Manns, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Mizokami, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Muir, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Osinusi, 2013	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Peordad, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Roth, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ruane, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Shiha, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Sulkowski, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Sulkowski, 2015	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Wyles, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Zeuzem, 2013b	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Zeuzem, 2014	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Zeuzem, 2014b	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Zeuzem, 2016	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde

FONTE: adaptado de REVIEW MANAGER (2014).

A: geração de sequência aleatória (viés de seleção), B: ocultação de alocação (viés de seleção), C: cegamento dos participantes e profissionais (viés de desempenho), D: cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), E: desfechos incompletos (viés de atrito), F: relato de desfecho seletivo (viés de publicação), G: outras fontes de viés.

Nota: Para cada domínio desta ferramenta (linha) os estudos (colunas) obtiveram uma resposta positiva quando cumpriam o quesito do domínio (círculos em verde), negativa quando não cumpriam os quesitos (círculos em vermelho). Quando as informações trazidas pelo estudos não estavam claras ou suficientes, eram classificadas como incertas (círculos em amarelo).

2.5 DISCUSSÃO

A RBV pode estar relacionada com eventos adversos clássicos como anemia, fadiga, rash, náusea e insônia (FERENCI *et al.*, 2014; CURRY *et al.*, 2015). Isso pode explicar as significativas diferenças observadas na meta-análise de QEA entre PrOD sem ribavirina e a mesma terapia combinada com ribavirina, e também da comparação entre SOF + VEL e SOF + RBV. Da mesma forma ELB + GRA e placebo tiveram menor incidência de eventos adversos do que terapias que estavam combinadas com RBV. Além disso, as terapias que tiveram maiores probabilidades de causarem mais EA foram as utilizadas em conjunto com RBV.

A MTC permitiu a criação de um ranking relacionado com a incidência de QEA. Isso é importante pois pode servir como fonte de informação e auxiliar a profissionais nas tomadas de decisão clínica quanto a escolha da terapia e incorporação de terapias em protocolos (CALDWELL; ADES; HIGGINS, 2005; JANSEN; NACI, 2013).

De forma geral, as terapias apresentaram perfil de segurança semelhante na meta-análise de EAS e algumas diferenças na de QEA. Apesar disso, a terapia ELB + GRA, com ou sem RBV, apresentou um melhor perfil de segurança do que outras terapias livres de IFN, levando a menos EA. Esse esquema foi recentemente incorporado no protocolo da AASLD (AASLD-IDSA, 2016). Ensaio clínico que avaliam ELB + GRA mostram taxas de RVS12 superiores a 90%, o que representa um alto índice de eficácia (LAWITZ *et al.*, 2015; ROTH *et al.*, 2015; SULKOWSKI *et al.*, 2015; ZEUZEM *et al.*, 2015). Para aumentar essa evidência encontrada ainda são necessários mais ECR que avaliem principalmente a eficácia e segurança dessa associação diretamente com outras terapias.

De maneira geral, os resultados desta revisão sistemática sugerem que as terapias livres de IFN são eficazes no tratamento da hepatite C crônica. Como desfecho primário, as taxas de RVS12 foram consideradas satisfatórias (superiores a 70%). Além disso, os índices encontrados foram superiores à média de RVS (40-60% para o genótipo 1) alcançado por terapias antigas, como telaprevir e boceprevir, que tinham como base a associação com IFN e ribavirina.

Além do mais, os DAA de segunda geração apresentam um perfil de segurança superiores a derivados de IFN (LAWITZ *et al.*, 2013; LAWITZ; MEMBRENO, 2014b; YOUNOSSI *et al.*, 2014; MOLINA *et al.*, 2015; PEARLMAN; EHLEBEN; PERRY, 2015).

Por serem terapias desenvolvidas recentemente, a literatura ainda carece de mais informações sobre a segurança desses medicamentos, os quais poderão ser futuramente investigados em estudos de longo prazo e ensaios clínicos *head-to-head* e estudos observacionais.

Algumas limitações desse capítulo devem ser consideradas:

- Carência de estudos de comparação direta entre os medicamentos (*head-to-head*);
- Não foi possível incluir todas as terapias encontradas por motivos de ausência de grupo comparador comum e para maioria das comparações diretas apenas um ECR estava disponível;
- Presença de diferenças nas características gerais dos pacientes avaliados, como por exemplo: genótipos, terapia prévia, presença/ausência de cirrose, tempo de tratamentos e doses.

2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma quantidade significativa de terapias foi incluída nessa revisão sistemática. As terapias livres de IFN para tratamento da hepatite C crônica apresentaram resultados convincentes para os desfechos de eficácia avaliados, principalmente em comparação com índices históricos das terapias anteriores.

Conclui-se que foram vistas algumas diferenças significativas quanto a incidência QEA, porém não de EAS. ELB + GRA, com ou sem RBV, apresentou melhor perfil de segurança na meta-análise de QEA, e boa taxa de eficácia, e desta forma pode ser uma boa opção de tratamento para hepatite C.

Apesar disso, ainda é necessário que mais informações sejam obtidas de estudos futuros para dar suporte na tomada de decisão na prática clínica, principalmente relacionados a eficácia.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD). Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 62, n. 3, p.932-954, 2015.

AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. . <http://www.hcvguidelines.org>., Data de acesso:02 de maio de 2016.

CALDWELL, D. M.; ADES, A. E.; HIGGINS, J. P. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. **British Medical Journal**, v. 331, n. 7521, p.897-900, 2005.

CAMMA, C. *et al.* Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 56, n. 3, p. 850-860, 2012.

CARDOSO,R. Disponível em: <<http://www.lugardasdicas.com.br/wp-content/uploads/2015/06/mapa-mundi-por-continente.gif>>. Data de acesso: 10 de maio de 2016.

CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 18, n. 1, p.38-44, 2013.

CURRY, M. P. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2618-2628, 2015.

DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 7-8, p.932-944, 2010.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) .EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p.199-236, 2015.

FERENCI, P. *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1983-1992, 2014.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. The Cochrane Collaboration, 2011.

HOAGLIN, D. C. *et al.* Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment

Comparisons Good Research Practices: part 2. **Value Health**, v. 14, n. 4, p.429-437, 2011.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-964, 2008.

JANSEN, J. P. *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. **Value Health**, v. 14, p. 417-428, 2011.

JANSEN, J. P.; NACI, H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. **BMC**, v. 11, n. 159, p.1-8, 2013.

LAWITZ, E. *et al.* Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1075-1086, 2015.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1878-1887, 2013.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p.515-23, 2014a.

LAWITZ, E. J.; MEMBRENO, F. E. Response-guided therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus: current status and future prospects. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29, n. 8, p.1574-1581, 2014b.

LI, T. *et al.* Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. **BMC**, v. 9, n. 9, 2011.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **British Medical Journal**, v. 339, p. b2700, 2009.

MAASOUMY, B. *et al.* Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p.e55285, 2013.

MOLINA, J. M. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1098-1106, 2015.

PARK, C.; JIANG, S.; LAWSON, K. A. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 1, p.14-24, 2014.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; PERRY, M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p.762-770, 2015.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

ROTH, D. *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p.1537-1545, 2015.

SAMPAIO, R.; MANCINI, M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, n. 1, p.83-89, 2007.

SHAHID, I. *et al.* Hepatitis C virus infection treatment: An era of game changer direct acting antivirals and novel treatment strategies. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 4, p.535-547, 2016.

SULKOWSKI, M. *et al.* Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1087-1097, 2015.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, n. 4, p.212-223, 2011.

VAN VALKENHOEF, G. *et al.* ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. **Decision Support Systems**, v. 55, n. 2, p.459-475, 2013.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. **Hepatology**, v. 59, n. 6, p.2161-2169, 2014.

ZEUZEM, S. *et al.* Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 1, p.1-13, 2015.

**CAPÍTULO 3: SOFOSBUVIR ASSOCIADO A LEDIPASVIR COM OU SEM
RIBAVIRINA PARA PACIENTES COM GENÓTIPO 1 DE HEPATITE C
CRÔNICA: META-ANÁLISE**

3.1 INTRODUÇÃO

O genótipo 1 do VHC é o mais comum a nível mundial e um dos mais difíceis de tratar com terapias baseadas no uso de IFN. Nos últimos anos, as opções de tratamento para este genótipo têm crescido rapidamente e demonstrado melhorias significativas, principalmente com o desenvolvimento dos DAA de segunda geração e, como consequência, esquemas terapêuticos livres de IFN (ALQAHTANI; SULKOWSKI, 2015; PAWLOTSKY, 2016). O uso dos DAA de segunda geração está associado à índices elevados de eficácia (RVS) e melhor perfil de segurança do que outras terapias que fazem uso de IFN (MOLINA *et al.*, 2015; PEARLMAN; EHLEBEN; PERRY, 2015; ZEUS *et al.*, 2016).

Uma terapia recentemente disponível é a combinação em dose fixa de sofosbuvir com ledipasvir (SOF + LED): ledipasvir é um inibidor da proteína NS5A do VHC, enquanto sofosbuvir é um inibidor de RNA polimerase NS5B, ambas as proteínas são necessárias para replicação viral. Portanto, quando em combinação, esses dois DAA promovem uma atividade antiviral potente, especialmente contra o genótipo 1 do VHC (KEATING, 2015).

SOF + LED foi recentemente aprovada pela AASLD e EASL em seus protocolos para tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. Esses protocolos recomendam o uso de SOF + LED por 12 semanas em pacientes não cirróticos virgens de tratamento ou previamente tratados. Além disso, o protocolo da EASL recomenda a combinação com RBV para pacientes que apresentem cirrose (virgens de tratamento e previamente tratados) ou estender a terapia por 24 semanas sem RBV (para pacientes que não podem fazer uso de RBV). Enquanto isso, o protocolo da AASLD recomenda esta combinação apenas para pacientes cirróticos previamente tratados, mas não para pacientes cirróticos virgens de tratamento (AASLD, 2015; EASL, 2015).

RBV vem sendo usada no tratamento da hepatite C por mais de uma década. Apesar de ter um papel importante como contribuição no sucesso terapêutico, RBV é conhecida por promover diversos EA, como anemia e rash,

que podem conduzir a descontinuação do tratamento em muitos pacientes (PAESHUYSE; DALLMEIER; NEYTS, 2011; KOH; LIANG, 2014).

É incerto quais são os benefícios que se tem em associar RBV com SOF + LED. Os protocolos estão em discordância quanto ao uso de SOF + LED com RBV em pacientes cirróticos virgens de tratamento. Além disso, ECR também possui resultados diferentes. Estudos anteriores indicam que a adição de RBV a terapia aumenta o número de efeitos colaterais sem promover uma eficácia adicional (LAWITZ *et al.*, 2014; MIZOKAMI *et al.*, 2015). De forma oposta, outro estudo recomenda o uso de RBV para pacientes cirróticos previamente tratados (BOURLIERE *et al.*, 2015).

Como visto anteriormente, a meta-análise é uma ferramenta estatística útil na MBE, na promoção de informações para profissionais de saúde e para auxiliar nas tomadas de decisão (HIGGINS; GREEN, 2011). Além disso, nenhuma meta-análise sobre esse assunto foi publicada até o momento.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo geral

Comparar a eficácia e segurança entre SOF + LED com ou sem RBV em pacientes infectados com o genótipo 1 do VHC.

3.2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática para localizar e selecionar ECR, por meio de bases de dados eletrônicas, referentes as terapias livres de IFN SOF + LED e SOF + LED + RBV para tratamento da hepatite C crônica (genótipo 1).
- Conduzir meta-análises a partir de ECR para os desfechos de eficácia e segurança apresentados;

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Revisão sistemática e critérios de inclusão

Esse capítulo fez parte de um estudo maior, o qual foi melhor explanado no Capítulo 2 dessa dissertação. Dessa forma, a estratégia de busca, as bases pesquisadas, os critérios de inclusão/exclusão foram os mesmos do Capítulo 2. Como diferencial tem-se que apenas foram incluídos para síntese de dados os estudos que compararam SOF + LED versus SOF + LED + RBV para portadores do genótipo 1 do VHC. Além disso, as análises foram conduzidas por meio de meta-análises de comparação direta de dados.

3.3.2 Síntese dos dados e avaliação da qualidade metodológica

Nessa etapa, as informações relevantes de cada estudo incluído foram coletadas em tabelas pré-elaboradas, tais como:

- Dados dos estudos: número e características basais dos pacientes, desenho do estudo, tempo e dose de tratamento;
- Desfechos de eficácia: RVS12 (primeiro desfecho de interesse), RVS4, RVR e falha virológica;
- Desfechos de segurança: QAE, EAS, descontinuação por EA, anemia, rash e outros eventos relatados.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliada por meio de duas ferramentas, já detalhadas no capítulo anterior escala de Jadad e Risco de Viés da Colaboração Cochrane.

3.3.3 Meta-análises de comparação direta

Foram realizadas comparações diretas entre SOF + LED e SOF + LED + RBV para desfechos de eficácia e segurança. Dados para cada desfecho dicotômico foram sintetizados e apresentados como *risk ratio* (RR) com respectivo intervalo de confiança (*confidence interval* – CI) de 95% e apresentados em gráficos de florestas. O modelo de efeito randômico utilizando

o método estatístico de Mantel-Haenzsel foi utilizado para combinar os estudos incluídos e valores de P inferiores a 0,05 foram considerados como resultados significativos (LIBERATI *et al.*, 2009; HIGGINS; GREEN, 2011).

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada por meio dos testes Chi-quadrado e I^2 , e foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0.05$ ou $I^2 > 50\%$. Caso uma alta heterogeneidade estivesse presente eram feitas análises sensíveis por meio da remoção hipotética individual de cada estudo, com a finalidade de avaliar o impacto de cada um na heterogeneidade (HUEDO-MEDINA *et al.*, 2006).

Análises de subgrupos para pacientes cirróticos também foram realizadas. Essas meta-análises foram conduzidas por meio do software *Review Manager* (RevMan) versão 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

3.4 RESULTADOS

3.4.1 Resultados da revisão sistemática e características dos estudos incluídos

Esse capítulo fez parte um estudo maior. O fluxograma do processo de seleção dos artigos está disponível no capítulo 2 (FIGURA 8). Dos 170 estudos que haviam sido incluídos para leitura na íntegra, 7 obedeceram aos critérios de inclusão desse capítulo e foram incluídos para análise qualitativa e quantitativa (AFDHAL *et al.*, 2014a; AFDHAL *et al.*, 2014b; GANE *et al.*, 2014; KOWDLEY *et al.*, 2014; LAWITZ *et al.*, 2014; BOURLIERE *et al.*, 2015; MIZOKAMI *et al.*, 2015). O estudo Charlton *et al.* (2015) foi excluído pois apenas avaliou pacientes tratados com SOF + LED + RBV por 12 ou 24 semanas.

A maior parte dos ECR foram conduzidos nos Estados Unidos (4 de 7 tiveram ao menos um centro) e apenas um ECR não foi multicêntrico.

A média de idade dos 2.567 pacientes avaliados em todos os estudos incluídos foi de 44,1 anos. Os pacientes foram tratados principalmente por 12 semanas (53%), seguidos de 24 semanas (28,5) e 8 semanas (18,3%). Ao todo, 71% dos pacientes tinham o subtipo de genótipo 1a e 29% o subtipo 1b. A maior

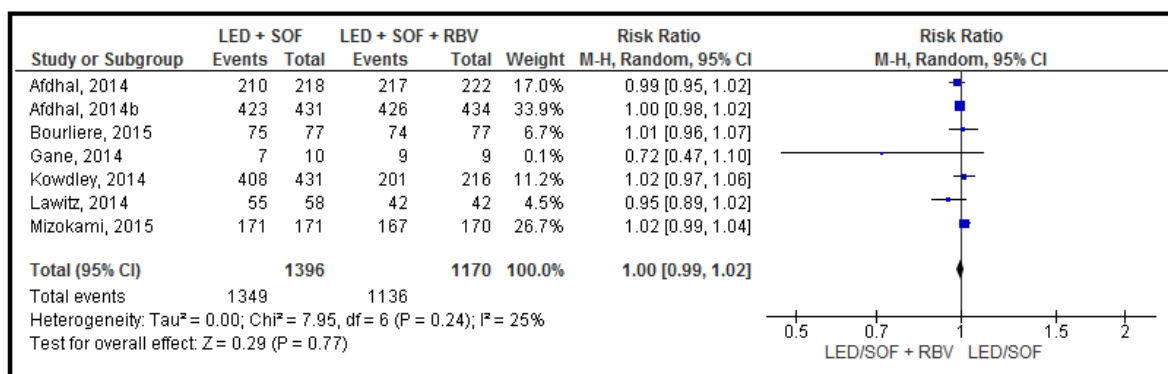
parte dos pacientes não possuíam cirrose (80%) e 67% eram virgens de tratamento.

Os dados basais dos pacientes referente aos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão presentes no TABELA 1.

3.4.2 Eficácia e segurança de SOF + LED versus SOF + LED + RBV

Como primeiro desfecho de interesse, o gráfico de floresta de RVS está apresentado na FIGURA 15. Independentemente do regime, RVS12 foi superior a 90% em todos estudos, exceto por um grupo tratado sem RBV em um único estudo (70%) (Gane et al. 2013).

FIGURA 16 - GRÁFICO DE FLORESTA PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA RVS12 COMPARANDO AS TERAPIAS SOF + LED VERSUS SOF + LED + RBV.



FONTE: REVIEW MANAGER (2014). Nota: Medida do efeito: risco relativo; Análise por Mantel-Haenzel (M-H), Efeitos randômicos, 95% CI.

Também foram conduzidas meta-análises com os 7 estudos incluídos para os seguintes desfechos de eficácia (RVS4, RVR e falha virológica). Os resultados não apontam diferenças estatísticas, para estes desfechos, entre SOF + LED e SOF + LED + RBV (TABELA 6). A heterogeneidade foi inferior a 50% para todas essas análises.

TABELA 6 - META-ANÁLISES DE SOF + LED VERSUS SOF + LED + RBV PARA DESFECHOS DE EFICACÁCIA

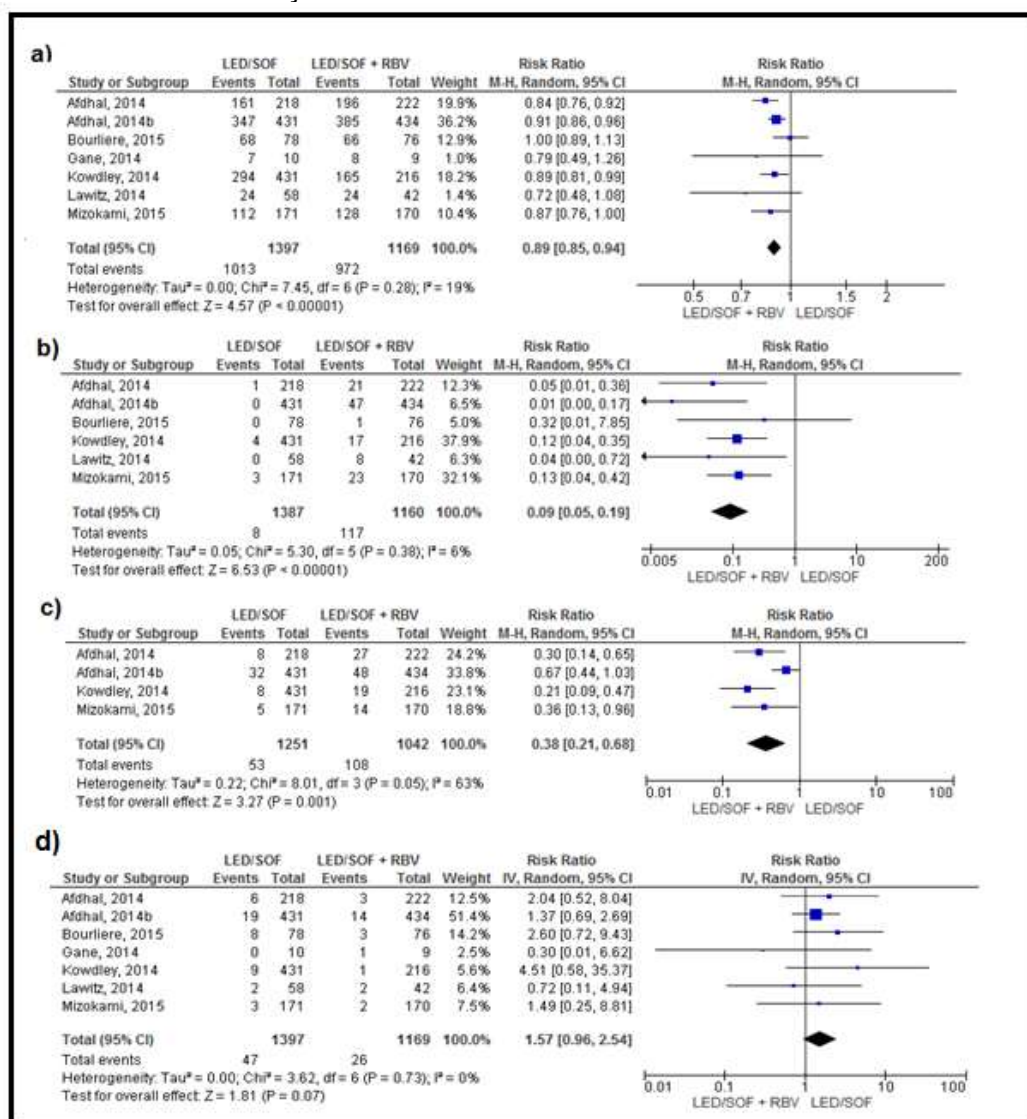
Desfecho	Participantes	Efeito estimado (SOF + LED vs. SOF + LED + RBV)	Valor de P	I ²
RVR	2560	1,00 [95% CI 1,00- 1,01]	0,89	0%
RVS4	2566	1,02 [95% CI 0,99-1,02]	0,68	0%
RVS12	2566	1,00 [95% CI 0,99-1,02]	0,77	25%
Falha virológica	2566	1,12 [95% CI 0,62-2,01]	0,51	0%

FONTE: O autor (2016). Nota: Todas essas meta-análises tiveram os sete estudos incluídos

Adicionalmente, outras meta-análises de comparações diretas foram realizadas para avaliar os seguintes desfechos de segurança: incidência de QEA, anemia, rash e EAS. Os resultados são apresentados na FIGURA 16.

Os resultados da meta-análise com 7 estudos, mostrado na FIGURA 16a, indicam que a incidência de QEA foi superior na terapia SOF + LED + RBV (RR 0,89 [CI 0,85-0,94]). Quanto a anemia (FIGURA 16b), a meta-análise foi feita com 6 estudos e sugeriu que a ocorrência desse evento foi significativamente superior no regime SOF + LED + RBV (RR 0,09 [95% IC 0,05–0,19]). Foi possível realizar uma meta-análise para o evento rash com 4 estudos (FIGURA 16c), o qual a presença foi maior na terapia combinada com RBV (RR 0,38 [95% CI 0,21–0,68]). Não foi visto diferença entre as terapias para o desfecho EAS (RR 1,57 [95% CI 0,96-2,54]).

FIGURA 17 - SEGURANÇA DAS TERAPIAS SOF + LED VERSUS SOF + LED + RBV



(a) QUALQUER EVENTO ADVERSO, (b) ANEMIA (c) RASH E (d) EVENTO ADVERSO SÉRIO
 FONTE: REVIEW MANAGER (2014). Nota: Medida do efeito: risco relativo; Análise por Mantel-Haenzel (M-H), Efeitos randômicos, 95% CI.

A heterogeneidade foi considerada aceitável para todos desfechos ($I^2 < 50\%$), com exceção do evento rash ($I^2 = 63\%$). Motivados por isso, foi feita uma análise de sensibilidade para explorar heterogeneidade e foi identificado que o estudo ION-1 (AFDHAL *et al.*, 2014b) era responsável pelo alto valor de I^2 , porém o motivo não foi identificado. De forma geral, não houve alteração do resultado quando este estudo foi removido, mas o valor de I^2 foi anulado.

Considerando EAS, não foi identificado diferenças significativa entre as terapias (FIGURA 17). Alguns EAS foram reportados como causados pela RBV,

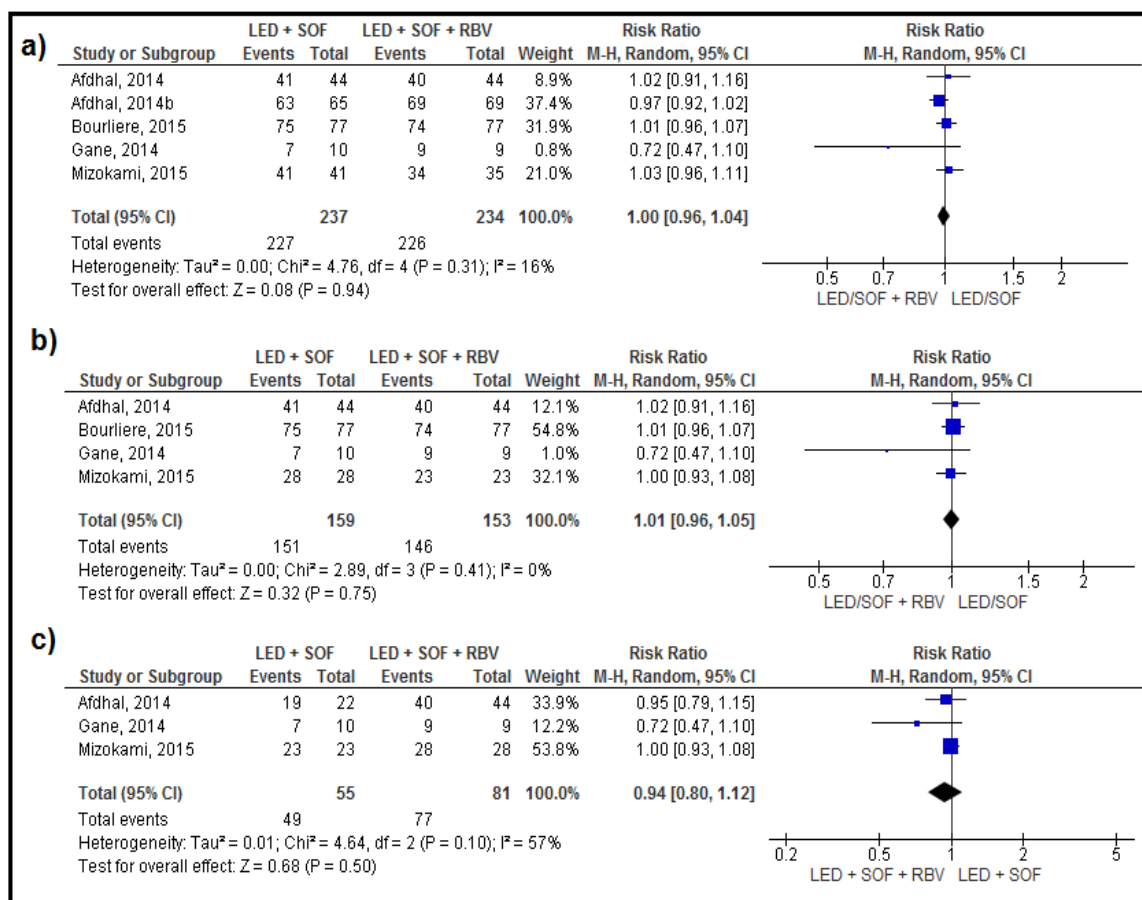
e, em alguns casos, levaram a descontinuação por EA (LAWITZ *et al.*, 2014; BOURLIERE *et al.*, 2015; MIZOKAMI *et al.*, 2015). Descontinuação por EA foi $\leq 1\%$ em três estudos (AFDHAL *et al.*, 2014b; KOWDLEY *et al.*, 2014; MIZOKAMI *et al.*, 2015) e nulas para as duas terapias em quatro estudos (AFDHAL *et al.*, 2014a; GANE *et al.*, 2014; LAWITZ *et al.*, 2014; BOURLIERE *et al.*, 2015).

3.4.3 Análise por subgrupo

Foram conduzidas análises de subgrupo (para pacientes com cirrose) para o desfecho RVS12, mas os resultados não mostraram diferenças significativas entre os grupos. As três meta-análises a seguir foram realizadas:

- SOF + LED versus SOF + LED + RBV, incluindo apenas pacientes cirróticos (virgens de tratamento e previamente tratados), independentemente do tempo de duração do tratamento (FIGURA 17a);
- SOF + LED versus SOF + LED + RBV, incluindo apenas pacientes cirróticos previamente tratados, independentemente do tempo de duração (FIGURA 17b);
- SOF + LED (pacientes cirróticos previamente tratados por 12 semanas) versus, como previsto nos protocolos, SOF + LED \pm RBV (pacientes cirróticos que realizaram tratamento anterior para hepatite C, que foram tratados por 12 semanas com associação a RBV ou tratados por 24 semanas sem RBV) (FIGURA 17c).

FIGURA 18 – META-ANÁLISES DE SUBGRUPO DE PACIENTES CIRRÓTICOS PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA RVS12



(a) SOF + LED versus SOF + LED + RBV, (b) SOF + LED versus SOF + LED + RBV, incluindo apenas pacientes cirróticos previamente tratados independentemente do tempo de duração do tratamento. (c) SOF + LED (pacientes com cirrose que já haviam feito tratamento para hepatite C, receberam tratamento por 12 semanas) versus LED + SOF ± RBV (pacientes que já foram tratados para hepatite C e com cirrose, receberam terapia por 12 semanas com RBV ou 24 semanas sem RBV). Nota: Medida do efeito: risco relativo; Análise por Mantel-Haenzel (M-H), Efeitos randômicos, 95% CI. FONTE: REVIEW MANAGER (2014).

A heterogeneidade foi considerada aceitável para as duas primeiras análises ($I^2 < 50\%$). A última análise apresentou alta heterogeneidade ($I^2 = 57\%$), motivados provavelmente pelo baixo número de pacientes incluídos, porém não foram identificadas outras razões metodológicas que justificassem o alto valor de I^2 .

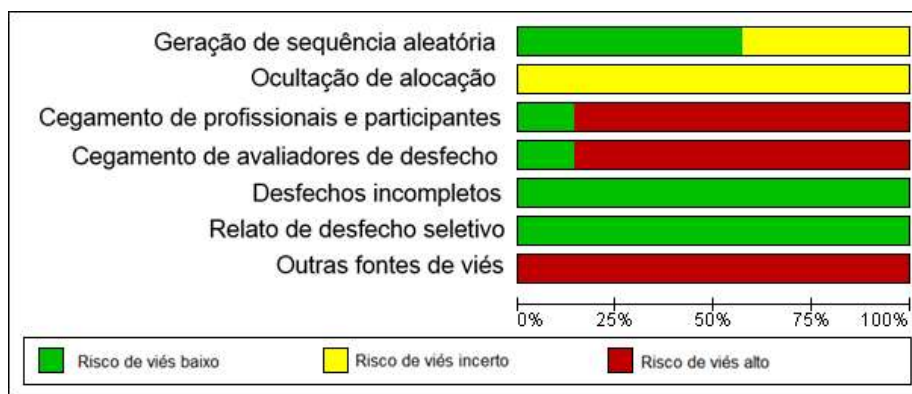
Não foi possível realizar análise por subgrupo (pacientes cirróticos) para desfechos de segurança devido à falta de informações dos estudos.

3.4.4 Avaliação da qualidade metodológica

De forma geral, os estudos apresentaram boa qualidade (média de 3) de acordo com a escala de Jadad (detalhado no APÊNDICE 05). Todos os estudos pontuaram para o quesito “randomização” e “descrição de perdas e exclusão”. Porém, quase todos falharam para o quesito “cegamento duplo”.

Considerando a ferramenta de avaliação da Cochrane (FIGURA 18), os ECR apresentaram alto risco de viés para “cegamento de profissionais e participantes” e “cegamento de avaliadores de desfechos”, já que a grande maioria dos estudos foram abertos. Adicionalmente, todos os estudos foram financiados pela indústria farmacêutica e contribuíram para o item “outras fontes de viés”. Motivados pela falta de informação quanto a “ocultação de alocação”, todos os estudos foram classificados como risco de viés incerto. Os demais desfechos tiveram um baixo risco de viés: “geração de sequência aleatória”, “desfechos incompletos” e “relato de desfecho seletivo”.

FIGURA 19 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE.



FONTE: adaptado de REVIEW MANAGER (2014).

Outras informações quanto ao resultado da escala de Jadad e a ferramenta da Cochrane estão disponíveis no Capítulo 2 (FIGURA 14).

3.5 DISCUSSÃO

A combinação de RBV com SOF + LED demonstrou um perfil de eficácia semelhante para a mesma terapia sem RBV, mas com um aumento significativo

dos índices de EA. Além do mais, alguns eventos causados pela RBV foram reportados como sérios e, em alguns casos, esses eventos levaram a descontinuação do tratamento (LAWITZ *et al.*, 2014; BOURLIERE *et al.*, 2015; MIZOKAMI *et al.*, 2015).

Os resultados estão em acordo com os protocolos da EASL e AASLD em relação aos tratamentos de pacientes não cirróticos previamente tratados ou virgens de tratamento (considerando o genótipo 1). Nessas situações, esses protocolos recomendam tratar o paciente com SOF + LED por 12 semanas sem RBV, o qual é adequado para sucesso terapêutico e com uma melhor segurança para o paciente.

EASL recomenda a associação de SOF + LED com RBV para pacientes cirróticos (virgens de tratamentos ou previamente tratados). Uma meta-análise com 5 ECR (FIGURA 16a) comparou SOF + LED versus SOF + LED + RBV incluindo apenas pacientes cirróticos (virgens de tratamento e previamente tratados), mas não foram vistos benefícios adicionais com a inclusão da RBV o que não justificaria a adição desse fármaco à terapia. Já a AASLD recomenda para pacientes cirróticos virgens de tratamento apenas SOF + LED por 12 semanas.

Ambos os protocolos recomendam a combinação de SOF + LED com RBV por 12 semanas para os casos de pacientes cirróticos previamente tratados. Para pacientes que não podem receber RBV ou possuem alguma contraindicação para esse medicamento, é recomendado o uso de SOF + LED por 24 semanas sem RBV (AASLD, 2015; EASL, 2015). Uma outra análise foi feita comparando pacientes cirróticos previamente tratados recebendo SOF + LED por 12 semanas versus SOF + LED com RBV por 12 semanas ou a terapia sem RBV por 24 semanas, mas novamente os resultados não mostraram diferenças significativas para o desfecho RVS12 que favoreça o uso de RBV (FIGURA 17c).

Ainda não está claro o quanto é necessário a adição da RBV aos DAA de segunda geração, principalmente para paciente cirróticos previamente tratados. Porém, os resultados do ECR LONESTAR mostraram que SOF + LED por 12 semanas é efetivo para pacientes previamente tratados com algum inibidor de proteína, mesmo com cirrose (LAWITZ *et al.*, 2014). Outro estudo mostrou

RVS12 de 100% para pacientes tratados por 12 semanas, incluindo cirróticos (MIZOKAMI *et al.*, 2015). O estudo SIRIUS recomenda o uso de RBV para pacientes previamente tratados e com cirrose por 12 semanas ou 24 semanas, assim como está previsto nos protocolos (BOURLIERE *et al.*, 2015). O estudo ION-1 indica que aparentemente não há benefícios na extensão do tratamento para 24 semanas ou na adição de RBV no regime por 12 semanas, mas esse ensaio clínico avaliou apenas pacientes virgens de tratamento (AFDHAL *et al.*, 2014b).

Assim, julga-se que a combinação de RBV com SOF + LED é associada a um aumento no custo do tratamento e diminuição da segurança da terapia. Para estudos futuros é sugerido comparar SOF + LED com ou sem RBV por 12 semanas ou 24 semanas em pacientes cirróticos previamente tratados, em ensaios bem desenhados metodologicamente, duplos cegos ou estudos de longa duração.

Esse capítulo apresentou algumas limitações:

- O desenho dos ensaios clínicos pode limitar o julgamento das informações, já que a maior parte desses foi aberto;
- O baixo número de pacientes avaliados em alguns estudos, o que pode ter dificultado algumas análises, especialmente quanto à análise por subgrupo.

3.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados globais não mostraram benefício adicional em termos de eficácia na combinação de SOF + LED com RBV (por 12 semanas) para tratamento de pacientes virgens de tratamento para hepatite C (genótipo 1), com ou sem cirrose, ou pacientes previamente tratados sem cirrose.

A análise por subgrupo de pacientes cirróticos apresentou perfil de eficácia semelhante, indicando que o uso de RBV para esse grupo de pacientes deve ser mais bem investigado. Os resultados de pacientes cirróticos previamente tratados foram inconclusivos devido ao baixo número amostral.

Tratamentos combinados com RBV apresentaram um perfil de segurança menor quando comparado com a mesma terapia sem RBV. Análises de risco-benefícios e custo-efetividade relacionados ao uso de SOF + LED combinados com RBV devem ser considerados para pacientes infectados com VHC genótipo 1.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD). Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 62, n. 3, p.932-954, 2015.

AFDHAL, N. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 16, p.1483-1493, 2014a.

AFDHAL, N. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p.1889-1898, 2014b.

ALQAHTANI, S.; SULKOWSKI, M. Current and Evolving Treatments of Genotype 1 Hepatitis C Virus. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 44, n. 4, p.825-843, 2015.

BOURLIERE, M. *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p.397-404, 2015.

CHARLTON, M. *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 149, n. 3, p.649-659, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) .EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p.199-236, 2015.

GANE, E. J. *et al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. **Gastroenterology**, v. 146, n. 3, p.736-743, 2014.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. The Cochrane Collaboration, 2011.

HUEDO-MEDINA, T. B. *et al.* Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? **Psychological Methods**, v. 11, n. 2, p.193-206, 2006.

KEATING, G. M. Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review of Its Use in Chronic Hepatitis C. **Drugs**, v. 75, n. 6, p.675-685, 2015.

KOH, C.; LIANG, T. J. What is the future of ribavirin therapy for hepatitis C? **Antiviral Research**, v. 104, p.34-39, 2014.

KOWDLEY, K. V. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p.1879-1888, 2014.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p.515-523, 2014.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **British Medical Journal**, v. 339, p. b2700, 2009.

MIZOKAMI, M. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 6, p.645-653, 2015.

MOLINA, J. M. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1098-1106, 2015.

PAESHUYSE, J.; DALLMEIER, K.; NEYTS, J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. **Current Opinion in Virology**, v. 1, n. 6, p.590-598, 2011.

PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. **Gastroenterology**, v. 151, n. 1, p. 70-86, 2016.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; PERRYYS, M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p.762-770, 2015.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

ZEUZEM, S. *et al.* Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p.292-300, 2016.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. Medline

#1 (((((((("clinical"[Title/Abstract]) AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trial*"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "random*"[Title/Abstract]) OR "Random Allocation"[MeSH Terms]) OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]

#2 ("hepatitis C") OR "Hepatitis C"[MeSH Terms]

#3 (("interferon-free") OR "IFN-free") OR "interferon free") OR "PEG-free") OR "PEG-IFN α /RBV-free") OR "ABT-450") OR "paritaprevir") OR "paritaprevir/r") OR "ABT-267") OR "ombitasvir") OR "ABT-333") OR "dasabuvir") OR "exviera") OR "GS-5885") OR "ledipasvir") OR "GS-7977") OR "PSI 7977") OR "PSI7977") OR "PSI-7977") OR "sofosbuvir") OR "sovaldi") OR "TMC 435350") OR "TMC435350") OR "TMC-435350") OR "TMC 435") OR "TMC435") OR "TMC-435") OR "simeprevir") OR "olysio") OR "BMS-790052") OR "daclatasvir") OR "daklinza") OR "MK-5172") OR "grazoprevir") OR "MK-8742") OR "elbasvir") OR "BMS-650032") OR "asunaprevir") OR "sunvepra") OR "BMS-791325") OR "beclabuvir") OR "GS-5816") OR "BI 201335") OR "BI201335") OR "BI-201335") OR "faldaprevir") OR "BI 207127") OR "deleobuvir" OR "mericitabine") OR "RG 7128") OR "RG7128") OR "RG-7128") OR "R7128") OR "danoprevir") OR "ITMN 191") OR "ITMN191") OR "ITMN-191") OR "R 7227") OR "R7227 cpd") OR "R-7227") OR "RG 7227") OR "RG7227") OR "RG-7227") OR "alisporivir") OR "DEBIO-025") OR "UNIL025") OR "UNIL-025") OR "UNIL 025") OR "DEB025") OR "vedroprevir") OR "GS-945") OR "tegobuvir" OR "GS-9190")

#1 AND #2 AND #3 = 668 artigos

2. IPA

#1 (clinical and trial).ab. or "randomized controlled trial".pt. or random*.ab. or "random allocation".ab. or "therapeutic use"

#2 "hepatitis C".af.

#3 ("interferon-free" or "ifn-free" or "interferon free" or "peg-free" or "peg-ifna/rbv-free" or "abt-450" or "paritaprevir" or "paritaprevir/r" or "abt-267" or "ombitasvir" or "abt-333" or "dasabuvir" or "exviera" or "gs-5885" or "ledipasvir" or "gs-7977" or "psi 7977" or "psi7977" or "psi-7977" or "sofosbuvir" or "sovaldi" or "tmc 435350" or "tmc435350" or "tmc-435350" or "tmc 435" or "tmc435" or "tmc-435" or "simeprevir" or "olysio" or "bms-790052" or "daclatasvir" or "daklinza" or "mk-5172" or "grazoprevir" or "mk-8742" or "elbasvir" or "bms-650032" or "asunaprevir" or "sunvepra" or "bms-791325" or "beclabuvir" or "gs-5816" or "bi 201335" or "bi201335" or "bi-201335" or "faldaprevir" or "bi 207127" or "deleobuvir" or mericitabine or "RG 7128" or RG7128 or RG-7128 or R7128 or danoprevir or "ITMN 191" or ITMN191 or ITMN-191 or "R 7227" or R7227 cpd or R-7227 or RG 7227 or RG7227 or RG-7227 or alisporivir or DEBIO-025 or UNIL025 or UNIL-025 or "UNIL 025" or deb025 or rg7128 or vedroprevir or GS-945 or tegobuvir or GS-9190).ab.

#1 AND #2 AND #3 = 27 artigos

3. COCHRANE

#1 clinical:ti,ab,kw and trial:ti,ab,kw or "Randomized Controlled Trial":pt or random*:ti,ab,kw or "therapeutic use":ti,ab,kw

#2 "hepatitis C":ti,ab,kw

#3 "interferon-free":ti,ab,kw or "ifn-free":ti,ab,kw or "interferon free":ti,ab,kw or "peg-free":ti,ab,kw or "peg-ifna/rbv-free":ti,ab,kw or "abt-450":ti,ab,kw or "paritaprevir":ti,ab,kw or "paritaprevir/r":ti,ab,kw or "abt-267":ti,ab,kw or "ombitasvir":ti,ab,kw or "abt-333":ti,ab,kw or "dasabuvir":ti,ab,kw or "exviera":ti,ab,kw or "gs-5885":ti,ab,kw or "ledipasvir":ti,ab,kw or "gs-7977":ti,ab,kw or "psi 7977":ti,ab,kw or "psi7977":ti,ab,kw or "psi-7977":ti,ab,kw

or "sofosbuvir":ti,ab,kw or "sovaldi":ti,ab,kw or "tmc 435350":ti,ab,kw or "tmc435350":ti,ab,kw or "tmc-435350":ti,ab,kw or "tmc 435":ti,ab,kw or "tmc435":ti,ab,kw or "tmc-435":ti,ab,kw or "simeprevir":ti,ab,kw or "olysio":ti,ab,kw or "bms-790052":ti,ab,kw or "daclatasvir":ti,ab,kw or "daklinza":ti,ab,kw or "mk-5172":ti,ab,kw or "grazoprevir":ti,ab,kw or "mk-8742":ti,ab,kw or "elbasvir":ti,ab,kw or "bms-650032":ti,ab,kw or "asunaprevir":ti,ab,kw or "sunvepra":ti,ab,kw or "bms-791325":ti,ab,kw or "beclabuvir":ti,ab,kw or "gs-5816":ti,ab,kw or "bi 201335":ti,ab,kw or "bi201335":ti,ab,kw or "bi-201335":ti,ab,kw or "faldaprevir":ti,ab,kw or "bi 207127":ti,ab,kw or "deleobuvir":ti,ab,kw or "mericitabine":ti,ab,kw or "RG 7128":ti,ab,kw or "RG7128":ti,ab,kw or "RG-7128":ti,ab,kw or "R7128":ti,ab,kw or "danoprevir":ti,ab,kw or "ITMN 191":ti,ab,kw or "ITMN191":ti,ab,kw or "ITMN-191":ti,ab,kw or "R 7227":ti,ab,kw or "R7227 cpd":ti,ab,kw or "R-7227":ti,ab,kw or "RG 7227":ti,ab,kw or "RG7227":ti,ab,kw or "RG-7227":ti,ab,kw or "alisporivir":ti,ab,kw or "DEBIO-025":ti,ab,kw or "UNIL025":ti,ab,kw or "UNIL-025":ti,ab,kw or "UNIL 025":ti,ab,kw or "deb025":ti,ab,kw or "rg7128":ti,ab,kw or "vedoprevir":ti,ab,kw or "GS-945":ti,ab,kw or "tegobuvir":ti,ab,kw or "GS-9190":ti,ab,kw

#1 and #2 and #3 = 212 artigos

4. Scopus

#1 (TITLE-ABS-KEY (clinical) AND TITLE-ABS-KEY (trial) OR TITLE-ABS-KEY ("Randomized Controlled Trial") OR TITLE-ABS-KEY (random*) OR TITLE-ABS-KEY ("Random Allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic use"))

#2 TITLE-ABS-KEY ("hepatitis C")

#3 TITLE-ABS-KEY("interferon-free" OR "ifn-free" OR"interferon free" OR "peg-free" OR "peg-ifnα/rbv-free" OR "abt-450" OR "paritaprevir" OR "paritaprevir/r" OR "abt-267" OR "ombitasvir" OR "abt-333" OR "dasabuvir" OR "exviera" OR

"gs-5885" OR "ledipasvir" OR "gs-7977" OR "psi 7977" OR "psi7977" OR "psi-7977" OR "sofosbuvir" OR "sovaldi" OR "tmc 435350" OR "tmc435350" OR "tmc-435350" OR "tmc 435" OR "tmc435" OR "tmc-435" OR "simeprevir" OR "olysio" OR "bms-790052" OR "daclatasvir" OR "daklinza" OR "mk-5172" OR "grazoprevir" OR "mk-8742" OR "elbasvir" OR "bms-650032" OR "asunaprevir" OR "sunvepra" OR "bms-791325" OR "beclabuvir" OR "gs-5816" OR "bi 201335" OR "bi201335" OR "bi-201335" OR "faldaprevir" OR "bi 207127" OR "deleobuvir" OR "mericitabine" OR "RG 7128" OR "RG7128" OR "RG-7128" OR "R7128" OR "danoprevir" OR "ITMN 191" OR "ITMN191" OR "ITMN-191" OR "R 7227" OR "R7227 cpd" OR "R-7227" OR "RG 7227" OR "RG7227" OR "RG-7227" OR "alisporivir" OR "DEBIO-025" OR "UNIL025" OR "UNIL-025" OR "UNIL 025" OR "DEB025" OR "vedoprevir" OR "GS-945" OR "tegobuvir" OR "GS-9190")

#1 AND #2 AND #3 = 937 artigos

5. Web of science

#1 TS=(clinical AND (trial OR "Randomized Controlled" Trial OR random* OR Random Allocation))

#2 TS=("hepatitis C")

#3 TS=("interferon-free" OR "ifn-free" OR "interferon free" OR "peg-free" OR "peg-ifn/rbv-free" OR "abt-450" OR "paritaprevir" OR "paritaprevir/r" OR "abt-267" OR "ombitasvir" OR "abt-333" OR "dasabuvir" OR "exviera" OR "gs-5885" OR "ledipasvir" OR "gs-7977" OR "psi 7977" OR "psi7977" OR "psi-7977" OR "sofosbuvir" OR "sovaldi" OR "tmc 435350" OR "tmc435350" OR "tmc-435350" OR "tmc 435" OR "tmc435" OR "tmc-435" OR "simeprevir" OR "olysio" OR "bms-790052" OR "daclatasvir" OR "daklinza" OR "mk-5172" OR "grazoprevir" OR "mk-8742" OR "elbasvir" OR "bms-650032" OR "asunaprevir" OR "sunvepra" OR "bms-791325" OR "beclabuvir" OR "gs-5816" OR "bi 201335" OR "bi201335" OR "bi-201335" OR "faldaprevir" OR "bi 207127" OR "deleobuvir" OR "mericitabine" OR "RG 7128" OR "RG7128" OR "RG-7128" OR "R7128" OR "danoprevir" OR "ITMN 191" OR "ITMN191" OR "ITMN-191" OR "R 7227" OR "R7227 cpd" OR "R-7227" OR "RG 7227" OR "RG7227" OR "RG-7227" OR "alisporivir" OR "DEBIO-025" OR "UNIL025" OR "UNIL-025" OR "UNIL 025" OR "DEB025" OR "vedoprevir" OR "GS-945" OR "tegobuvir" OR "GS-9190").

#1 AND #2 AND #3 = 421 artigos

APÊNDICE 2 – ESTUDOS INCLUÍDOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

AFDHAL, N. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 16, p.1483-1493, 2014.

AFDHAL, N. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p.1889-1898, 2014b.

ANDREONE, P. *et al.* ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p.359, 2014.

BOURLIERE, M. *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p.397-404, 2015.

CHARLTON, M. *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 149, n. 3, p.649-659, 2015.

CHAYAMA, K. *et al.* Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. **Hepatology**, v. 61, n. 5, p.1523-1532, 2015.

CURRY, M. P. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2618-2628, 2015.

DORE, G. J. *et al.* Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 1, p.19-28, 2016.

DOSS, W. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 3, p.581-585, 2015.

EVERSON, G. T. *et al.* Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, p.420-429, 2014.

FELD, J. J. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2599-2607, 2015b.

FELD, J. J. *et al.* Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 2, p.294-302, 2015.

FELD, J. J. *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1594-1603, 2014.

FERENCI, P. *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1983-1992, 2014.

FOSTER, G. R. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2608-2617, 2015b.

FOSTER, G. R. *et al.* Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-alfa in Patients With HCV Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients with Cirrhosis and HCV Genotype 2 Infection. **Gastroenterology**, v. 149, n. 06, p. 1462-1470, 2015.

GANE, E. J. *et al.* Efficacy and safety of an interferon-free regimen of MK- 5172 + ribavirin for 12 weeks or 24 weeks in treatment naive, non-cirrhotic subjects with HCV GT1 Infection: The C-SPIRIT Study. **Hepatology International**, v. 8, n. 1, suppl. 1, 2014b.

GANE, E. J. *et al.* Mericitabine and ritonavir-boosted danoprevir with or without ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1 patients: INFORM-SVR study. **Liver international**, v. 35, n. 1, p.79-89, 2015.

GANE, E. J. *et al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. **Gastroenterology**, v. 146, n. 3, p.736-743, 2014.

GANE, E. J. *et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 1, p.34-44, 2013.

HASSANEIN, T. *et al.* A randomized trial of daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 5, p.1204-1218, 2015.

HÉZODE, C. *et al.* Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9986, p.2502-2509, 2015.

JACOBSON, I. M. *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1867-1877, 2013.

KOWDLEY, K. V. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p.1879-1888, 2014b.

KOWDLEY, K. V. *et al.* Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 3, p.222-232, 2014.

KUMADA, H. *et al.* Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. **Hepatology**, v. 62, n. 4, p.1037-1046, 2015.

KWO, P. *et al.* A Phase 3, Randomised, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 8 and 12 Weeks of Simeprevir (Smv) Plus Sofosbuvir (Sof) in Treatment-Naïve and -Experienced Patients with Chronic Hcv Genotype 1 Infection without Cirrhosis: Optimist-1. **Journal of Hepatology**, v. 62, p.S270-S270, 2015.

LAI, C. L. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of patients with chronic genotype 1 or 6 hepatitis C virus infection in Hong Kong. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 43, n. 1, p.96-101, 2016.

LALEZARI, J. P. *et al.* Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Patients with Hcv Infection: The Quantum Study. **Journal of Hepatology**, v. 58, p.S346-S346, 2013.

LAWITZ, E. *et al.* Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1075-1086, 2015.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet**, v. 383, n. 9916, p.515-523, 2014.

LAWITZ, E. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. **Lancet**, v. 384, n. 9956, p.1756-1765, 2014b.

LOK, A. S. *et al.* Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 3, p.490-499, 2014.

MANNS, M.; POL, S.; JACOBSON, I. M. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p.1576-1576, 2014.

MIZOKAMI, M. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 6, p.645-653, 2015.

MUIR, A. J. *et al.* Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 17, p.1736-1744, 2015.

OSINUSI, A. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 8, p.804-811, 2013.

POORDAD, F. *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1973-1982, 2014.

ROTH, D. *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5

chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p.1537-45, 2015.

RUANE, P. J. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 5, p.1040-1046, 2015.

SHIHAI, G. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin an interferon free regimen in the treatment of Egyptian patients with chronic genotype 4 HCV infection. **Hepatology International**, v. 9, n. 1 suppl. 1, p.S54, 2015.

SULKOWSKI, M. *et al.* Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1087-1097, 2015.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 3, p.211-221, 2014.

WYLES, D. L. *et al.* All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV infection. **Hepatology**, v. 60, n. 1, p.56-64, 2014.

ZEUZEM, S. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1993-2001, 2014b.

ZEUZEM, S. *et al.* Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p.292-300, 2016.

ZEUZEM, S. *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1604-1614, 2014.

ZEUZEM, S. *et al.* Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 7, p.630-639, 2013.

**APÊNDICE 3 – ESTUDOS INCLUÍDOS PARA MTC DE QUALQUER EVENTO
ADVERSO**

ANDREONE, P. *et al.* ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p.359, 2014.

BOURLIERE, M. *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p.397-404, 2015.

CURRY, M. P. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2618-2628, 2015.

DORE, G. J. *et al.* Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 1, p.19-28, 2016.

FELD, J. J. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2599-2607, 2015b.

FELD, J. J. *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1594-1603, 2014.

FERENCI, P. *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1983-1992, 2014.

FOSTER, G. R. *et al.* Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p.2608-2617, 2015b.

HÉZODE, C. *et al.* Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9986, p.2502-2509, 2015.

JACOBSON, I. M. *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1867-1877, 2013.

KUMADA, H. *et al.* Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. **Hepatology**, v. 62, n. 4, p.1037-1046, 2015.

LALEZARI, J. P. *et al.* Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Hcv Infection: The Quantum Study. **Journal of Hepatology**, v. 58, p.S346-S346, 2013.

LAWITZ, E. *et al.* Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1075-1086, 2015.

MANNS, M.; POL, S.; JACOBSON, I. M. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p.1576-1576, 2014.

ROTH, D. *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p.1537-45, 2015.

SULKOWSKI, M. *et al.* Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1087-1097, 2015.

ZEUZEM, S. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1993-2001, 2014b.

ZEUZEM, S. *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1604-1614, 2014.

**APÊNDICE 4 – ESTUDOS INCLUÍDOS PARA MTC DE EVENTOS ADVERSOS
SÉRIOS**

ANDREONE, P. *et al.* ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p.359, 2014.

BOURLIERE, M. *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p.397-404, 2015.

DORE, G. J. *et al.* Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 1, p.19-28, 2016.

FELD, J. J. *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1594-1603, 2014.

FERENCI, P. *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1983-1992, 2014.

JACOBSON, I. M. *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1867-1877, 2013.

KOWDLEY, K. V. *et al.* Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 3, p.222-232, 2014.

LALEZARI, J. P. *et al.* Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Patients with Hcv Infection: The Quantum Study. **Journal of Hepatology**, v. 58, p.S346-S346, 2013.

LAWITZ, E. *et al.* Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1075-1086, 2015.

MANNS, M.; POL, S.; JACOBSON, I. M. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p.1576-1576, 2014.

ROTH, D. *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p.1537-45, 2015.

SULKOWSKI, M. *et al.* Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1087-1097, 2015.

ZEUZEM, S. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1993-2001, 2014b.

ZEUZEM, S. *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 17, p.1604-1614, 2014.

**APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR JADAD
DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ESTUDO (Autor, ano)	O ESTUDO FOI DESCRITO COMO RANDOMIZADO?	A RANDOMIZAÇÃO FOI DESCRITA E É ADEQUADA?	O ESTUDO FOI DUPLO- CEGO?	O CEGAMENTO FOI DESCRITO E É ADEQUADO?	FORAM DESCRITAS AS PERDAS E EXCLUSÃO?	TOTAL
Andreone, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Chayama, 2015	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Dore, 2016	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Feld, 2014	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	5
Ferenci, 2014 (PEARL-IV)	SIM	SIM	SIM	NI	SIM	4
Ferenci, 2014 (PEARL-III)	SIM	SIM	SIM	NI	SIM	4
Hezode, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
kumada,2015	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	5
Poordad, 2014	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Zeuzem, 2014	SIM	SIM	SIM	NI	SIM	4
Kowdley, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Jacobson, 2013 (fusion)	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Jacobson, 2013 (positron)	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Lawitz, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Gane, 2013	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Osinusi, 2013	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Zeuzem, 2014b	SIM	SIM	SIM	NI	SIM	4
Foster, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Kwo, 2015	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Curry, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Feld, 2015b	SIM	SIM	SIM	NI	SIM	4
Lai, 2016	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Doss, 2015	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Foster, 2015b (ASTRAL 2)	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Foster, 2015b (ASTRAL 3)	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Ruane , 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Lalezari, 2013	SIM	NI	NI	NI	SIM	2
Shiha, 2014	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Everson, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Lok, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Manns, 2014	SIM	SIM	SIM	NI	SIM	4

Muir, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Hassanein, 2015	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Sulkowski, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Zeuzem, 2016	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Afdhal, 2014	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Afdhal, 2014b	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Kowdley, 2014b	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Gane, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Lawitz, 2014	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Bourlière, 2015	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	5
Mizokami, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Charlton, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Feld, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Gane, 2014b	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Wyles, 2014	SIM	NI	NÃO	NI	SIM	2
Roth, 2015	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	5
Gane, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Lawitz, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Sulkowski, 2015	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3
Zeuzem, 2013b	SIM	SIM	NÃO	NI	SIM	3

Nota: NI, não informado. As referências completas desta análise são apresentadas no Apêndice 2.